Aus der Pfalzklinik Landeck, 6749 Klingenmünster 2
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Dr. H.-J. Haase

KLINISCH-EXPERIMENTELLE PRÜFUNG EINES BUTYROPHENON-DERIVATS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER NEUROLEPTISCHEN SCHWELLE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Klaus Limbacher

1982

UNIV.
LEIDEN
1931

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0053

Aus der Pfalzklinik Landeck, 6749 Klingenmünster 2
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Dr. H.-J. Haase

KLINISCH-EXPERIMENTELLE PRÜFUNG EINES BUTYROPHENON-DERIVATS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER NEUROLEPTISCHEN SCHWELLE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Klaus Limbacher

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Haase

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wirth

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	A. Zur Definition und Geschichte der Neuroleptika	1
	B. Über die Wirkungsweise der Neuroleptika	3
	C. Die Einteilung der Neuroleptika nach HAASE	6
	D. Schwach potente Neuroleptika	8
II.	AUFGABENSTELLUNG	10
III.	CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES PRÄPARATS	12
IV.	METHODIK	14
	A. Auswahl der Patienten	14
	B. Der Versuchsplan	15
	C. Die Beurteilung des Behandlungserfolgs	16
	D. Die Verlaufsdokumentation durch den Arzt	16
	E. Die Erhebungen des Pflegepersonals	20
	F. Der Handschrifttest	21
	G. Weitere Untersuchungen	23
V.	FALLDARSTELLUNGEN	24
VI.	ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG	51
	A. Verlauf der Prüfung	51
	B. Neuroleptische Schwelle und neuroleptische Potenz	59
	C. Grobmotorische Symptomatik und therapeutische Breite	64
	D. Antipsychotische Wirkung	67
	E. Sedierung und Schlafverhalten	70
	F. Nebenwirkungen und Verträglichkeit	76
	G. Beurteilung des Behandlungserfolgs	82
VII.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	83
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	109
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	113
X.	ANHANG	120

I. EINLEITUNG

A. Zur Definition und Geschichte der Neuroleptika

Als 1952 die französischen Psychiater DELAY und DENIKER die Wirksamkeit des Phenothiazin-Derivats Chlorpromazin in der Behandlung manischer und schizophrener Psychosen entdeckten, war dies der Beginn der pharmakologischen Revolution der Psychiatrie. Chlorpromazin und das wenig später in die Therapie der Psychosen eingeführte Rauwolfia-Alkaloid Reserpin fanden eine rasche Verbreitung in zahlreichen Ländern. Nachdem verschiedene Gruppenbezeichnungen für diese neuen Beruhigungsmittel vorgeschlagen worden waren, hat sich seit dem 2. Internationalen Kongreß für Psychiatrie, der 1957 in Zürich stattfand, der von DELAY selbst gewählte Begriff "Neuroleptika" durchgesetzt (55, 57).

Während Reserpin wegen ausgeprägter Nebenwirkungen seine Bedeutung für die Psychiatrie wieder verloren hat, wurden neben Chlorpromazin zahlreiche andere Phenothiazin-Abkömmlinge zur klinischen Reife entwickelt. Strukturverwandt zu ihnen ist die Gruppe der Thioxanthen-Derivate, die ein vergleichbares Wirkungsspektrum besitzen.

Neben diesen trizyklischen Neuroleptika werden heute vorwiegend die Butyrophenone in der Pharmakotherapie der Geisteskrankheiten angewandt. Auch bei dieser Stoffgruppe wurden die antipsychotischen Eigenschaften mehr durch Zufall entdeckt, als JANSSEN 1959 auf der Suche nach morphinähnlichen Analgetika fand, daß ein vom Pethidin abgeleitetes 4-Fluorobutyrophenon im Tierversuch ein ähnliches pharmakologisches Profil aufwies wie die Phenothiazine (38, 3). Klinische Testreihen bestätigten diese neuroleptische Wirksamkeit. Das Haloperidol als führender Vertreter der Gruppe der Butyrophenone entwickelte sich zu einem der wichtigsten Psychopharmaka überhaupt.

Die folgende Tabelle Nr. 1 gibt einen Überblick über die

strukturchemische Einteilung der heute bekannten Neuroleptika. In Anlehnung an PÖLDINGER/SCHMIDLIN (58) und BENKERT/HIPPIUS (6) wird eine Auswahl von therapeutisch bedeutsamen Substanzen aufgeführt:

Tabelle Nr. 1 Strukturchemische Einteilung der Neuroleptika (generic names)

1. Phenothiazin-Derivate		
mit aliphatischer Seitenkette	mit Piperidyl-Seitenkette	mit Piperazinyl-Seitenkette
Alimemazin	Mepazin	Butyrylperazin
Chlorpromazin	Periciazin	Fluphenazin
Levomepromazin	Sulforidazin	Perazin
Promethazin	Thioridazin	Perphenazin
Trifluopromazin		Trifluoperazin
2. Thioxanthen-Derivate		
Chlorprothixen		
Clopenthixol		
Flupenthixol		
Thiotixen		
3. Andere trizyklische Neuroleptika		
Clothiapin		
Clozapin		
Prothipendyl		
4. Rauwolfia-Alkaloide und andere Indol-Derivate		
Reserpin		
Oxypertin		
5. Butyrophenon-Derivate und strukturverwandte Neuroleptika		
Butyrophenone	Diphenylbutylpiperidine	
Benperidol	Fluspirilen	
Haloperidol	Penfluridol	
Methylperidol	Pimozide	
Pipamperon		
Trifluoperidol		
6. Andere Neuroleptika		
Benzamide (Sulpirid)		

B. Über die Wirkungsweise der Neuroleptika

Als "Neurolepsie" wird in der Literatur eine Reduzierung des zentralnervösen Grundtonus ohne wesentliche hypnotische Wirkung bei gleichzeitiger Entaktualisierung psychotischer Inhalte wie Wahnideen und Halluzinationen bezeichnet. Zielsymptome neuroleptischer Therapie (17) sind psychomotorische Erregungszustände, hochgradige affektive Spannung und psychotische Erlebnisproduktionen, also die sogenannte "psychotische Plussymptomatik" nach HAASE (20, 30).

Während die affektiv entspannende Wirkung der Tranquilizer (Ataraktika) mehr oder weniger von Müdigkeit und erhöhter Schlafbereitschaft begleitet wird, erfolgt die reine neuroleptische Wirkung über einen Eingriff im Bereich des psychoenergetischen Antriebs, ohne daß die Helligkeit des Bewußtseins oder die Kritikfähigkeit beeinträchtigt werden (24, 29).

Im Tierversuch weisen typische Neuroleptika die Fähigkeit auf, bei Ratten Katalepsie hervorzurufen, die Spontanmobilität zu vermindern, gebahnte Verhaltensreaktionen (z.B. bedingte Fluchtreflexe) zu blockieren und amphetamin-induzierte Erregung und Nagebewegungen (Stereotypien) zu antagonisieren. Bei Hunden hemmen sie konditionierte Verhaltensreaktionen und antagonisieren apomorphin-induziertes Erbrechen (69, 59, 51).

Schon seit 1953 hat HAASE darauf hingewiesen, daß die neuroleptische Wirkung grundsätzlich an das Auftreten zumindest in der Feinmotorik erkennbarer extrapyramidaler Hemmung gebunden ist (19). Aus seinen klinisch-experimentellen Untersuchungen hat er abgeleitet, daß die neuroleptische Wirkung dort ansetzen muß, wo Antrieb und Affekt in Bewegung umgeschaltet werden, d.h. am extrapyramidalen System. Dieses setzt sich bei den höheren Säugern aus den Kerngebieten Substantia nigra, Nucleus ruber, Nucleus subthalamicus, Pallidum und Striatum (= Nucleus caudatus und

Putamen) zusammen (39).
Neuroleptika können dosisabhängig ähnliche Symptome auslösen, wie sie von der häufigsten Erkrankung dieser Stammganglien, dem Parkinson-Syndrom bekannt sind. So bildeten biochemische Untersuchungen an Parkinsonkranken, bei denen ein verminderter Dopamingehalt im Striatum nachgewiesen wurde (35), die Grundlage von wichtigen Erkenntnissen über die Wirkungsweise der Neuroleptika, die mit den klinischen Ergebnissen gut korrelieren.
Insbesondere die Arbeiten von CARLSSON (12) lenkten bereits in den späten fünfziger Jahren die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Katecholamine als Transmittersubstanzen im Gehirn. Ein Jahrzehnt später rückte das Dopamin in den Mittelpunkt der Beachtung, nachdem mit Hilfe der Fluoreszenzhistochemie (18) nicht nur die Lokalisation der Monoamine im Cerebrum, sondern auch die Darstellung monoaminhaltiger Neuronenbahnen gelang. So beschrieb HORNYKIEWICZ (35), "daß innerhalb des extrapyramidalen Systems Dopamin vorwiegend in einem Neuronensystem enthalten ist, das in der Substantia nigra seinen Ursprung hat und im Striatum synaptisch endet". Es handelt sich um die nigro-striatalen Bahnen.
Über die Wirkungsweise der Neuroleptika schrieb HORNYKIEWICZ an gleicher Stelle, daß Reserpin nicht nur die Symptomatologie, sondern auch die biochemische Situation des Parkinsonsyndroms imitiere, indem es einen Dopaminmangel in den extrapyramidalen Zentren hervorrufe. Er fand, daß Phenothiazin- und Butyrophenon-Derivate, die ebenfalls ein medikamentöses Parkinsonoid erzeugen können, zwar die Konzentration des Gehirndopamins nicht merklich erhöhen, jedoch die Konzentration des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure im Striatum erhöhen, wahrscheinlich weil sie die spezifischen Dopamin-Rezeptoren blockieren und so einen "funktionellen Dopaminmangel" erzeugen (35).
In den letzten zehn Jahren haben die Ergebnisse verschie-

dener europäischer und amerikanischer Arbeitsgruppen die Hypothese erhärtet, daß die Neuroleptika ihre antipsychotische Wirkung im Sinne einer Reduzierung des psychokinetischen Antriebs (20, 21) über eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren erzielen (53). Dabei ist von Bedeutung, daß nach KUSCHINSKY (46) rund zwei Drittel des gesamten im Gehirn vorkommenden Dopamins in den nigro-striatalen Bahnen enthalten sind. Alle bisher bekannten dopaminergen Bahnen sind mit ihren Ursprungs- und Zielgebieten in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle Nr. 2 Dopaminerge Bahnen im Gehirn

Nr.	Ursprung	Ende	Kurzbezeichnung
1.	Substantia nigra, Zona compacta	Nucleus caudatus-Putamen	nigro-striatale Bahnen
2.	Substantia nigra, Zona compacta	Nucleus amygdaloideus centralis	mesolimbische Bahnen
3.	Tegmentum des Mittelhirns	Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium	mesolimbische Bahnen
4.	Tegmentum des Mittelhirns	Neocortex	---
5.	Nucleus arcuatus im Hypothalamus	Eminentia mediana	Tubero-infundibuläre Bahnen
6.	von der Substantia nigra deszendierend	unbekannt, wahrscheinlich supraspinal	---

Da man über die neuroanatomischen und biochemischen Faktoren in der Ätiologie der endogenen Psychosen bisher lediglich Vermutungen und Modell vorstellungen besitzt, bleibt es zunächst hypothetisch, einem der genannten Hirnareale eine Präferenz als Substrat der antipsychotischen Wirksamkeit der Neuroleptika zuzubilligen, wie es durch verschiedene Autoren bezüglich der mesolimbischen Bahnen geschah (11, 56).

Es ist zu beachten, daß verschiedene Neuroleptika die Ei-

genschaft besitzen, auch andere Neurotransmitter als Dopamin zu hemmen, was wohl im wesentlichen eine Dosisfrage ist.
Bei schwachpotenten Neuroleptika ist die Blockade der Noradrenalin-Rezeptoren von großer Bedeutung, da man sie klinisch mit deren sedierenden und tranquilisierenden Wirkungen in Zusammenhang bringt.

C. Die Einteilung der Neuroleptika nach HAASE

Zur Beschreibung der neuroleptischen Wirkung wurden von HAASE folgende Begriffe erarbeitet, die sich bewährt haben (23, 24, 27, 29):

- neuroleptische Schwelle
- neuroleptische Potenz
- neuroleptisch-therapeutische Breite
- Disposition zur neuroleptischen Wirkung.

Die neuroleptische Schwellendosis ist diejenige Applikationsmenge eines Psychopharmakons, bei der erste diskrete extrapyramidale Bewegungshemmungen auftreten. Diese feinmotorischen Symptome lassen sich am besten anhand des Schriftbildes objektivieren und stellen sich als Versteifung, Einengung, Verkleinerung und verminderte Rechtsläufigkeit der Handschrift dar. Erst nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle kann die "reine" neuroleptische Wirkung eines Präparats, d.h. die Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus außerhalb von Bewußtseinsstörungen bzw. Schlaf, zum Tragen kommen. Die neuroleptische Schwelle ist auch deshalb für die praktische Therapie mit Neuroleptika von besonderer Bedeutung, weil bei stark wirksamen Präparaten eine weitere Dosiserhöhung bald subjektiv störende parkinsonistische Überdosierungssymptome hervorrufen kann.
Die Dosis, mit der man mit einem bestimmten Neuroleptikum die neuroleptische Schwelle überschreitet, hängt von seiner Affinität zum extrapyramidalen System ab. Diese be-

stimmt die neuroleptische Potenz des Pharmakons. HAASE (29) definiert wie folgt: "Je niedriger die Dosis ist, mit der man mit einem Neuroleptikum die neuroleptische Schwelle überschreiten kann, um so höher ist seine neuroleptische Potenz." Er hat die Stärke der verschiedenen Neuroleptika in Relation zu Chlorpromazin gesetzt, welches selbst an der Grenze zwischen schwacher und mittelstarker neuroleptischer Potenz angesiedelt ist (24).
Während man zur Schwellenüberschreitung eine Chlorpromazin-Tagesdosis von 150 bis 400 mg per os benötigt, braucht man von einem schwach potenten Neuroleptikum eine höhere, von einem stark potenten Neuroleptikum eine entsprechend niedrigere Dosis, um diesen Effekt zu erzielen (23). Mittel von sehr starker neuroleptischer Potenz haben eine 50- bis 400 mal so hohe Affinität zum extrapyramidalen System wie Chlorpromazin.
Die Tabelle der Schwellenwerte dient in der Praxis zur Orientierung bezüglich empfehlenswerter Initialdosen und zu erwartender Neben- und Begleitwirkungen. Die angegebenen Dosen können allerdings nur Durchschnittswerte darstellen, da interindividuell bis zu 15-fache Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf die neuroleptische Wirkung bestehen. Es ist darüberhinaus die unterschiedliche Kumulationstendenz insbesondere der stark potenten Präparate wie auch der Einfluß der verschiedenen Applikationsweisen zu berücksichtigen.
Als neuroleptisch-therapeutische Breite bezeichnet HAASE die Spanne zwischen der neuroleptischen Mindestdosis, deren Indikator die in der Handschrift erkennbare extrapyramidale Hypokinese ist, und der Dosierung, die zum Auftreten grobmotorischer Symptome (dyskinetische Reaktionen, Akathisie, grobmotorischer Parkinsonismus) führt.
Über die Ursachen für die unterschiedliche Disposition zur neuroleptischen Wirkung besteht noch keine Klarheit. Körpergröße und -gewicht, Alkohol- und Insulintoleranz

sind hierfür ohne Bedeutung. Daß identische perorale Dosen bei verschiedenen Individuen zu beträchtlich differenten Plasmaspiegeln führen, wird auf Resorptions- und Metabolisierungsunterschiede zurückgeführt. Da jedoch bei den Neuroleptika keine eindeutige Korrelation zwischen Blutspiegel und therapeutischem Effekt gefunden wurde, müssen auch genetisch-konstitutionelle Differenzen in der Empfänglichkeit des zerebralen Wirkorts angenommen werden (48).

D. Schwach potente Neuroleptika

Während den stark potenten Neuroleptika in einer Dosierung unterhalb der neuroleptischen Schwelle eine entspannende, anxiolytische Wirkung zu eigen ist, die der der Ataraktika (minor tranquilizer) ähnlich ist, besitzen diejenigen Medikamente, deren neuroleptische Potenz schwächer oder gleich der von Chlorpromazin ist, eine sedierende, affektiv dämpfende und schlaffördernde Wirkung, die HAASE (29) als Major tranquilizer-Wirkung im engeren Sinne bezeichnet hat. Biochemisch wird sie mit der Blockade noradrenerger Synapsen in Verbindung gebracht. Die Major tranquilizer-Wirkung der schwach potenten Neuroleptika steht unterhalb neuroleptischer Schwellendosen im Vordergrund und überlagert auch oberhalb dieser Grenze die "reine" neuroleptische Wirkung. Einigen schwach potenten Präparaten wird bei niedriger Dosierung eine zusätzliche thymoleptische Wirkungskomponente zugebilligt, so z.B. dem Thioridazin und dem Chlorprothixen. Durch die begleitende Müdigkeit können die schwach potenten Neuroleptika die Arbeits- und Reaktionsfähigkeit stärker beeinträchtigen als optimal dosierte stark potente Mittel. Mit steigender Dosis nehmen Sedierung und hypnoide Wirkung zu, es treten jedoch auch häufiger subjektiv störende vegetative Nebenwirkungen zutage, insbesondere orthostatische Dysregulationen, Mundtrockenheit und Akkommodationsstörungen. Andere unerwünsch-

te Nebenwirkungen stellen Hauterscheinungen dar sowie Beeinträchtigungen des hämatopoetischen Systems. Bei trizyklischen Neuroleptika sind als schwerwiegendste Komplikation vereinzelt Agranulozytosen aufgetreten (6). Blutdruckabfall und Kollapsgefahr verhindern bei neuroleptisch gering disponierten Menschen nicht selten, daß schwach potente Neuroleptika überhaupt in einer Dosierung gegeben werden können, die die neuroleptische Schwelle erreicht oder wesentlich überschreitet. Entsprechend ist das Auftreten grobmotorischer extrapyramidaler Symptome bei diesen Präparaten selten. Ihre therapeutische Breite wird somit eher durch die unangenehmen grobmotorischen Begleitwirkungen, die die Behandlung mit hoch potenten Neuroleptika, besonders bei ungeübter Handhabung, belasten.
Durch schwach potente Neuroleptika erreicht man in der Regel die therapeutische Beeinflussung schizophrener Plussymptome weniger rasch und sicher als durch stark potente Neuroleptika. Sie werden jedoch häufig mit diesen kombiniert, wenn eine stärkere Sedierung angezeigt ist. Darüber hinaus haben die schwach potenten Substanzen ihren Platz in der klinischen und ambulanten Therapie von motorischen Unruhezuständen, deliranter Verwirrtheit und seniler Konfusion, als Begleitmedikation bei agitierten Depressionen und schließlich als Tranquilizer bei Neurosen und psychosomatischen Krankheiten, wo sie den Ataraktika wegen der nicht vorhandenen Suchtgefährdung überlegen sind.

II. AUFGABENSTELLUNG

Solange die Ätiopathogenese der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis noch im wesentlichen ungeklärt ist, wird man von einer kausalen Behandlung durch Psychopharmaka nicht sprechen können. Alle Neuroleptika wirken durch die Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus zunächst symptomatisch.

In Anbetracht der Nachteile der verfügbaren Präparate geht die Suche nach einem optimalen, d.h. potenten und doch möglichst nebenwirkungsfreien Antipsychotikum weiter.

Die vorliegende Untersuchung hat die Aufgabe, ein von der Firma CIBA entwickeltes, noch nicht auf dem Markt befindliches Pharmakon einer klinisch-neuroleptischen Prüfung zu unterziehen. Das Präparat war bereits in 16 offenen und Doppeltblindstudien mit schizophrenen Patienten untersucht worden. Es hatten sich Hinweise ergeben auf eine befriedigende antipsychotische Wirksamkeit, die der des potenten Neuroleptikums Trifluoperazin entsprach. Es mußten zwar 25-fach höhere Dosen der Versuchssubstanz verabreicht werden, die Neigung zur Auslösung extrapyramidaler Nebenwirkungen war jedoch sehr viel geringer und die allgemeine Verträglichkeit war ausgezeichnet (14).

Wir formulierten demnach folgende Ziele unserer Prüfung:

1. Es soll untersucht werden, ob die Erfahrungen aus den vorausgegangenen Studien zutreffen und das Butyrophenon-Derivat mit der Prüfnummer Go-3315 eine adäquate antipsychotische Wirkung besitzt.
2. Durch die Wahl einer langsam einschleichenden Dosierungsanordnung soll insbesondere die Major tranquilizer-Wirkung auf die psychotische Plussymptomatik beobachtet und erfaßt werden.
3. Es interessiert uns die Verteilung der Besserungen des klinischen Bildes in Bezug zur jeweiligen Überschreitung der neuroleptischen Schwelle.
4. Aus den mittels des Handschrifttests nach HAASE gewon-

nenen individuellen Schwellendosen soll die durchschnittliche neuroleptische Schwellendosis und damit die neuroleptische Potenz der Prüfsubstanz festgestellt werden.

5. Es soll registriert werden, ob und bei welchen Tagesdosen extrapyramidal-grobmotorische Begleitwirkungen auftreten. Gleichzeitig soll die neuroleptisch-therapeutische Breite des Präparats errechnet werden.

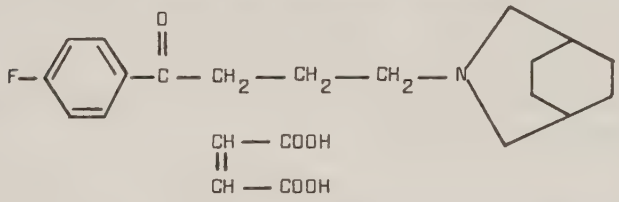
6. Es sollen Anhaltspunkte darüber gewonnen werden, wie ausgeprägt die sedierenden und schlafanstoßenden Wirkungen des Versuchspräparats sind.

7. Es sollen Aussagen über die vegetativen und sonstigen Nebenwirkungen der Substanz gemacht werden und damit über ihre allgemeine Verträglichkeit.

III. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES PRÄPARATES

Bei dem Versuchspräparat, für dessen Überlassung wir der Firma CIBA Basel danken, handelt es sich um ein 4-(3-Azabicyclo 3.2.2. nonan-3-yl)-4'-fluorobutyrophenon-hydrogen-maleat.

Die Strukturformel hat folgendes Aussehen:



Die Struktur dieses Derivats unterscheidet sich von anderen Butyrophenonen durch das lipophile 3-Azabicyclononan-Ringsystem.

Das aus Tierversuchen gewonnene pharmakologische Profil der Versuchssubstanz weicht in einigen Punkten von dem klassischer Neuroleptika ab. So hat sie bei den verschiedenen Tierspezies keine, bzw. nur in sehr hoher Dosierung eine geringe kataleptogene Wirkung entfaltet. Einzeldosen bis zu 1000 mg/kg p.o. haben bei Ratten keine kataleptischen Symptome, wiederholte Dosen von 250 mg/kg p.o. nur angedeutete derartige Zeichen ausgelöst. Hingegen wurden bereits nach der Applikation niedriger Dosen von CIBA Go-3315 A (10 - 25 mg/kg p.o.) Einflüsse auf das unkonditionierte Verhalten verschiedener Tierarten beobachtet im Sinne einer Tranquilisierung, Sedation und Verminderung der motorischen Aktivität.

Spontanes aggressives Verhalten bei Rhesusaffen wurde mit ähnlich niedrigen Dosen ebenso deutlich gedämpft wie experimentell induzierte Aggressivität bei Ratten. Ebenso hemmen Dosen, die weit unter solchen liegen, welche Ataxie oder Katalepsie hervorrufen, den bedingten Fluchtreflex bei Ratten.

Das Prüfpräparat hat einen ausgeprägten antiemetischen Effekt wie auch hervorstechende muskelrelaxierende Eigenschaften. Apomorphin-induzierte Stereotypien bei Ratten und Hamstern wurden hingegen durch hohe Dosen der Substanz nicht beeinflußt.
Biochemische Untersuchungen erbrachten Hinweise, daß CIBA Go-3315 A den Umsatz von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn der Ratte erhöht. Nur durch sehr hohe Dosen wurde der Noradrenalin- und Dopamingehalt in Hirn- und Herzgewebe reduziert, während das 5-Hydroxytryptamin völlig unbeeinflußt blieb. Wesentliche anticholinerge und antihistaminerge Eigenschaften wurden nicht gefunden, allerdings riefen i.v.-Injektionen der Substanz beim Hund kurzfristige Blutdruckabfälle hervor.
Das Pharmakon hat keine antikonvulsiven Eigenschaften; EEG-Studien an Katzen und Affen zeigten vielmehr eine Senkung der Krampfschwelle.
CIBA Go-3315 A wird bei allen Applikationsarten rasch absorbiert, erreicht seinen Wirkungshöhepunkt nach ein bis zwei Stunden und eine Wirkungsdauer von ca. drei bis sechs Stunden. Nach 24 Stunden sind keine Restwirkungen mehr feststellbar.
Die Untersuchungen zur akuten Toxizität der Substanz ergaben LD_{50}- Dosen von ca. 500 mg/kg p.o. bei Mäusen, ca. 800 mg/kg p.o. bei Ratten und ca. 300 mg/kg p.o. bei Hunden. Die Versuche zur subakuten und chronischen Toxizität zeigten ebenfalls sehr günstige Werte. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet (14).

IV. METHODIK

A. Auswahl der Patienten

Die Prüfung wurde auf einer geschlossenen Aufnahmestation für Frauen der Pfalzklinik Landeck durchgeführt. Es waren 30 frisch hospitalisierte Patientinnen in der Reihenfolge ihrer Aufnahme nach folgenden Kriterien für die Untersuchung auszuwählen:

1. Es mußte die Diagnose einer akuten paranoiden Psychose oder einer akut exazerbierten chronischen Schizophrenie gesichert sein.
2. Als Wirkungskriterium sollte eine produktive Symptomatik vorhanden sein. Dazu rechneten wir gesteigerte affektive Erregung und Spannung sowie psychotische Erlebnisproduktionen im Sinne von Wahnideen, Wahnwahrnehmungen, Erlebnissen des Gemachtwerdens, Halluzinationen und ähnlichem, d.h. die Symptome ersten Ranges nach K. SCHNEIDER (61) bzw. die akzessorischen Symptome nach E. BLEULER (9).
3. Das Alter der Patienten sollte zwischen 20 und 65 Jahren liegen ; eine Gravidität war auszuschließen.
4. Die Patienten mußten mindestens drei Tage lang ohne neuroleptische Medikation auf einer kontrollierten Station tragbar sein.
5. Sie mußten in der Lage sein, die Bedingungen des Handschrifttests nach HAASE zu erfüllen, was Lese- und Schreibfähigkeit und eine entsprechende Kooperation voraussetzt. Mit den Patienten wurde über die Prüfungsbedingungen gesprochen.
6. Es durften keine anderen Krankheiten vorliegen, die eine neuroleptische Therapie in Frage stellen konnten. Insbesondere konnten solche Patienten keine Berücksichtigung finden, die an Epilepsie oder anderen hirnorganischen Krankheiten, an Erkrankungen des hämatopoetischen Systems oder an ernsthaften Herzschädigungen litten.

7. Eine Kombination mit reserpinhaltigen Medikamenten war ebenso auszuschließen wie die Verabreichung von Langzeitneuroleptika im vorausgegangenen Monat.

B. Der Versuchsplan

Da auswärtige Testreihen bereits deutliche Hinweise auf die antipsychotische Wirksamkeit der Prüfsubstanz erbracht hatten und unser Hauptaugenmerk auf der Ermittlung der neuroleptischen Schwelle lag, konnten wir ein offenes Prüfungsdesign zur Anwendung bringen.
Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen von HAASE und Mitarbeitern (26, 31, 55, 66) war es nicht beabsichtigt, die neuroleptische Schwelle möglichst in den ersten Behandlungstagen zu überschreiten. Im Anschluß an eine Wash out-Periode von mindestens drei und höchstens acht Tagen, in der lediglich Hypnotika gegeben werden durften, wurde das Prüfpräparat langsam einschleichend dosiert. Da es uns in Form gut teilbarer Tabletten à 100 mg zur Verfügung stand, sollte die Anfangsdosis zunächst 150 mg am Tage, d.h. 3 x 1/2 Tablette betragen.
Die Tagesmedikation verteilte sich auf drei Gaben, die vom Pflegepersonal zu den stationsüblichen Zeiten ausgegeben wurden. Die Dosissteigerung erfolgte sukzessive um jeweils 50 mg täglich beginnend mit der abendlichen Gabe. Die Steigerung war auch über die neuroleptische Schwellendosierung hinaus so lange fortzuführen, bis entweder gravierende extrapyramidale Begleitwirkungen auftraten oder eine Tagesdosis von 2000 mg erreicht war.
Als Prüfungsdauer wurden sechs Wochen, mindestens jedoch vier Wochen angestrebt.
Bei anhaltendem Ausbleiben eines antipsychotischen Effekts, insbesondere jedoch bei einer Verschlechterung der produktiv-psychotischen Symptomatik sowie beim Auftreten erheblicher somatischer Nebenwirkungen war die Prüfung vorzeitig abzubrechen und der Patient auf ein eingeführtes Neu-

roleptikum umzustellen.

C. Die Beurteilung des Behandlungserfolgs

Nach ordnungsgemäßer Beendigung bzw. nach vorzeitigem Abbruch der Prüfung war in jedem Fall die Veränderung des klinischen Zustandsbildes nach folgenden Kriterien zu beurteilen:

1. sehr gut gebessert: Die psychotische Symptomatik ist vollständig abgeklungen, es besteht Krankheitseinsicht.
   1 a. Dabei keine wesentlichen Nebenwirkungen.
   1 b. Es sind behandlungsbedürftige Begleit- und/oder Nebenwirkungen aufgetreten.
2. gut gebessert: Die paranoid-halluzinatorische Symptomatik ist nicht mehr vorhanden, es besteht jedoch noch keine volle Krankheitseinsicht.
3. gebessert: Die psychotische Symptomatik ist in abgeschwächter Form noch vorhanden - dabei gute Anpassung an das Stationsleben.
4. ungebessert: Keine Besserung oder sogar Verschlechterung des Ausgangszustandes.

D. Die Verlaufsdokumentation durch den Arzt

Fremdbeurteilungsmethoden vom Typ der Rating scales haben sich als Erfolgsindikatoren therapeutischer Interventionen im Bereich der Psychiatrie bewährt (37).
Das neuroleptische Untersuchungsschema nach HAASE ermöglicht nicht nur die Verlaufsdokumentation der psychopathologischen Symptomatik und des Verhaltens des Patienten, sondern auch die detaillierte Registrierung der Veränderungen im Bereich der fein- und grobmotorischen extrapyramidalen Begleitwirkungen sowie der somatischen Nebenwirkungen.
Das in zahlreichen klinischen Untersuchungen erprobte Verfahren wurde in einigen Punkten modifiziert und gestrafft. Der so entwickelte Verlaufsbeobachtungsbogen ist im Anhang abgebildet (Abb. 1).

Vom Prüfer war bei jeder Patientin täglich (nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle und nach Besserung der Psychose an jedem zweiten bzw. dritten Tag) die Bewertung folgender Skalen vorzunehmen:

1. Psychomotorischer Aktivitätsgrad:
   Das motorische und verbale Verhalten war wie folgt einzuordnen:
   -1) Patient zeigt deutlich verminderte Aktivität in Bezug auf Sprechen und Handeln, ist aspontan, autistisch, beschäftigungsunfähig.
   0) Das Ausdrucksverhalten des Patienten ist situationsadäquat.
   +1) Die Sprech- und/oder Gehaktivität des Patienten ist überdurchschnittlich, jedoch weder sonderlich störend noch vital belastend.
   +2) Patient zeigt eine überdurchschnittliche Sprech- und/oder Gehaktivität mit nur kurzen Unterbrechungen.
   +3) Patient zeigt eine hochgradige Sprech- und/oder Gehaktivität. Das Ausdrucksverhalten ist sehr auffällig.
2. Schizophrene Plussymptomatik:
   Die akutpsychotischen Symptome wurden fünf Kategorien zugeordnet:
   a. affektive Störungen (Getriebenheit, Gespanntheit, Unruhe, Angst, Aggressivität, depressive und maniforme Symptome)
   b. katatone Symptome (hyperkinetische Erregung, Bewegungsanomalien, Grimassieren, katatone Starre, Stupor)
   c. paranoide Symptome (Beziehungs-, Beobachtungs-, Beeinflußungsideen, Liebeswahn, Depersonalisation)
   d. Halluzinationen (Stimmenhören, Körperfühlstörungen, optische und olfaktorische Sinnestäuschungen)
   e. formale Denkstörungen (Denkzerfahrenheit, Verwor-

renheit, Neologismen, Sperrungen, Konzentrationsstörungen).

In den Kategorien a, b und e erfolgt die Beurteilung nach geschätzten Intensitätsgraden:

0) nicht vorhanden
1) wenig ausgeprägt
2) deutlich ausgeprägt
3) sehr stark ausgeprägt.

Bei den Kategorien c und d floß in die Beurteilung neben dem Schweregrad auch das Kriterium Krankheitseinsicht mit ein:

0) Patient ist frei von psychotischen Erlebnisproduktionen und sieht deren Krankheitscharakter ein.
1) Patient hat keine aktuellen Wahnideen oder Halluzinationen, besitzt jedoch noch keine ausreichende Krankheitskritik.
2) Die psychotischen Erlebnisse sind in den Hintergrund getreten, der Patient glaubt jedoch an ihre Realität.
3) Patient steht voll unter dem Einfluß von Wahnideen und/oder Halluzinationen.

3. Grobmotorisch-extrapyramidale Symptomatik:
Bei folgenden Symptomen war eine dreistufige Skalierung vorzunehmen:

a. Hypokinese bzw. Akinese
   1) Massenbewegungen der Arme während des Gehens verringert. Haltung und Gang ansonsten noch nicht beeinflußt.
   2) Deutlich verminderte Armbewegungen beim Gehen. Versteifte Haltung, besonders im Kopf- und Schulterbereich. Gehvermögen noch nicht beeinflußt.
   3) Ausgeprägte Steifheit und Mangel an Mitbewegungen während des Gehens, entsprechend versteifte Körperhaltung. Gangbild kleinschrittig, eventuell Gehunfähigkeit.

b. Rigor

1) Leichte Erhöhung des Muskeltonus in den Armen, vom Patienten nicht oder kaum bemerkt. Oft Zahnradsymptom.

2) Deutlich erhöhter Muskeltonus in den Armen. Der Arm kann noch ohne Anstrengung vom Untersucher gebeugt und gestreckt werden. Meist Zahnradphänomen.

3) Die Arme können vom Untersucher nur mit Mühe gebeugt oder gestreckt werden. Wenn er sie losläßt, bleiben sie häufig in ihrer Stellung (Fixationsspannung). Immer Zahnradsymptom. Tonuserhöhung anderer Muskelgruppen.

c. Tremor

1) Feinschlägiger Tremor der oberen Extremitäten, weniger deutlich bei Intentionsbewegungen.

2) Fein- bis mittelschlägiger Tremor der oberen Extremitäten, weniger stark bei Intentionsbewegungen. Eventuell auch Ruhetremor der Füße.

3) Mittel- bis grobschlägiger Tremor aller Extremitäten, eventuell auf Hals und Kopf übergreifend.

d. Akathisie

1) Patient ist in der Lage, für etwa eine Stunde stillzusitzen, dann muß er wegen abnormer Muskelsensationen aufstehen und umhergehen. Er hat das Bedürfnis, die Beine öfter zu bewegen als im Normalzustand.

2) Patient kann höchstens dreißig Minuten sitzen, dann muß er umherlaufen und fühlt so Erleichterung in den Beinen. Er kann aber ohne Mühe längere Zeit liegen oder stehen.

3) Patient kann nur einige Minuten stillsitzen, dann bekommt er nur noch Erleichterung durch rastloses Herumgehen oder Trippeln, manchmal auch durch Hinlegen.

e. Dyskinetische Reaktionen
Plötzlich einsetzende tonische Muskelkontraktionen z.B. im Bereich der Augen, der Zunge, des Halses, der Arme oder des Stamms. Einteilung in drei Schweregrade.

4. Zusätzlicher Raum auf dem Verlaufsbeobachtungsbogen diente der Eintragung der Dosierung, des Grades der Handschriftveränderung und der aufgetretenen Nebenwirkungen.
Besondere Kennzeichnung verlangte jeweils der Tag, an dem die neuroleptische Schwelle überschritten wurde, und der Tag, an dem eine antipsychotische Wirkung deutlich wurde. Ein Wirkungseintritt war dann zu vermerken, wenn der globale Rating score der Plussymptomatik im Vergleich zum ersten Behandlungstag um mindestens zwei Punkte reduziert war. Eine deutliche Besserung der Psychose wurde hingegen erst dann anerkannt, wenn alle vorhandenen Plussymptome zumindest auf Schweregrad 1 zurückgegangen waren.

E. Die Erhebungen des Pflegepersonals

Zur Vervollständigung der Verlaufsdokumentation wurde bei dieser Untersuchung in erweitertem Maße die Mithilfe des Pflegepersonals in Anspruch genommen.
Beim Abnehmen der täglichen Handschriftproben hatte die entsprechend unterwiesene Pflegekraft Gelegenheit, auf der Rückseite des vom Patienten benutzten Vordrucks (s. Abb. 2) folgende Eintragungen vorzunehmen:

1. Medikamentendosierung
2. Blutdruck
3. Schweregrad der Handschriftveränderung
4. Psychomotorischer Aktivitätsgrad
Dieser war nach den gleichen Kriterien, wie sie dem Arzt vorgegeben waren, mit minus 1 bis plus 3 zu bewerten.
5. Nachtschlaf

Nach Befragung der Patientin war durch Unterstreichen eine Auswahl unter folgenden Möglichkeiten zu treffen:

- gut
- leicht gestört – Einschlafstörung
- schwer gestört – Durchschlafstörung

6. Nebenwirkungen

Es galt, die nachstehende Liste häufiger Nebenwirkungen abzufragen und gegebenenfalls zu unterstreichen sowie Spontanäußerungen der Patienten über ihr körperliches Befinden festzuhalten:

- Müdigkeit
- Mattigkeit
- Mundtrockenheit
- Speichelfluß
- Blutdruckabfall
- Schwindel
- Herzklopfen
- Kollaps
- Übelkeit
- Erbrechen
- Akkommodationsstörungen
- Hautreaktionen
- weiteres...

F. Der Handschrifttest

Zur Erfassung der feinmotorischen extrapyramidalen Begleitwirkungen und zur Ermittlung der neuroleptischen Schwellendosen und damit der neuroleptischen Potenz des Präparats diente der von HAASE entwickelte Handschrifttest. Die Schriftproben wurden unter Aufsicht des Pflegepersonals und unter durchweg gleichbleibenden Bedingungen abgenommen. Die auf dem Vordruck (s. Abb. 3) wiedergegebene vierzeilige erste Strophe des Volksliedes "Der Mai ist gekommen" war ohne abzusetzen dreimal untereinander zu schreiben. Der Betreuer hatte die Kontinuität des Schreibvorgangs zu überwachen; die Schreibzeit durfte vier Minu-

ten nicht überschreiten, sonst war die Probe zu verwerfen. Raum, Schreibtisch, Unterlage, Schreibgerät sollten für den einzelnen Probanden während der gesamten Prüfung identisch bleiben.
Es mußten drei Schriftproben aus den neuroleptikafreien Beobachtungstagen ermittelt werden. Die kleinste dieser drei Proben galt als Leerschrift und damit Vergleichsmaßstab für die folgenden Schriftproben unter der neuroleptischen Behandlung.
Vom ersten Behandlungstage an bis zum Auftreten feinmotorischer extrapyramidaler Symptome (Schriftversteifung, -verengung, -verkürzung) wurde jeder Patientin täglich zur möglichst gleichen Tageszeit (ca. 15 Uhr) eine Schriftprobe abgenommen. Der Schreibtest wurde noch für mindestens eine Woche nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle täglich, danach an jedem zweiten oder dritten Tag durchgeführt.
Durch den jeweiligen Beobachter erfolgte sofort der Vergleich mit der Leerschrift und die Bewertung des Grades der Handschriftveränderung. Bei jeder Änderung im Vergleich zur Schrift des Vortages waren die Schriftproben dem Prüfer zur Kontrolle und Gegenzeichnung vorzulegen.
Die Bewertung der Schriftproben war nach den folgenden Kriterien durchzuführen:

Schweregrad 1:

Leichte Symptome von Steifheit, ein wenig engere und kleinere Schrift, oft nur durch Übereinanderlegen der Schriftprobenblätter festzustellen. In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtsläufigkeit, manchmal Zeichen von Tremor.

Schweregrad 2:

Die gleichen Merkmale wie bei 1, nur deutlicher ausgeprägt. Die Schrift ist so deutlich verkleinert, daß man dies ohne Darüberlegen der Vergleichsschrift erkennen kann. Die Zeilen sind noch 2/3 bis 3/4 so lang wie in der Leer-

schrift. Meist ist die dritte Strophe etwas mehr eingeengt als die erste.

Schweregrad 3:

Hier sind die Symptome der Versteifung, Verkleinerung und Verminderung der Rechtsläufigkeit am auffälligsten. Die Zeilen sind nur noch 1/2 bis 2/3 so lang wie in der Leerschrift. Die einzelnen Buchstaben sind entsprechend kleiner und enger aneinandergereiht. Manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie unleserlich wird. Zuletzt kann mancher Patient nur noch zwei oder drei Zeilen schreiben, sein Bemühen endet in einer verzitterten Linie, weil die Hand zunehmend unbeweglich wird.

G. Weitere Untersuchungen

In der Wash out-Phase wurden bei jeder Patientin eine ausführliche psychiatrische Exploration mit Anamneseerhebung und eine internistisch-neurologische Untersuchung durchgeführt und in der Krankengeschichte dokumentiert.
Durch den Stationsarzt und Prüfer wurden danach die internistisch notwendigen Zusatzmedikamente verordnet, im Bedarfsfall auch zusätzliche diagnostische Maßnahmen eingeleitet.
Vor Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat wurden bei allen Probandinnen folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Blutsenkungsgeschwindigkeit, großes Blutbild, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N., Cholesterin, Nüchtern-Blutzucker, Lues-Suchreaktionen, Harnstatus. Dieselben Parameter wurden nach Beendigung der Prüfung bzw. nach ihrem vorzeitigen Abbruch wiederholt.
Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci erfolgten jeden zweiten Tag, bei entsprechend disponierten Patienten täglich.

V. FALLDARSTELLUNGEN

Es folgt die ausführliche Darstellung des Prüfungsverlaufs von 13 Fällen, die als exemplarisch für die verschiedenen, nachstehend beschriebenen Verlaufstypen gelten können.

Tabelle Nr. 3 Verlaufstypen

Definition	Fälle	ausführlich dargest. Fälle
(1) Besserung im therapiefreien Intervall	14	14
(2) Besserung vor Überschreiten d. neuroleptischen Schwelle	10/13/16/ 26/29	10/16
(3) Besserung in d. ersten 6 Tagen nach d. Schwellenüberschreitung	1/4/12/ 17/18/28	4/28
(4) Besserung später als 6 Tage nach d. Schwellenüberschreitung	3/7/11/ 15/22/24	11/15 (Abbruch wegen Nebenw.) /22
(5) Keine Besserung trotz Schwellenüberschr. und langfristiger Behandl.	2/19	2
(6) Abbruch wegen Zustandsverschlechterung vor Überschreiten d. neuroleptischen Schwelle	8/23/25	23
(7) Abbruch wegen Verschlechterung nach der Schwellenüberschreit.	5/6/9/20/ 21/27/30	5/27/30

1. Beschreibung von Symptomatik und Behandlungsverlauf eines Falles mit Remission im therapiefreien Intervall:

Fall 14: Irmgard K., 44 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Psychose. Manifestationsalter: 32 J. Erstaufnahme am 4. 2. 75, Entlassung am 14. 3. 75.

Zwölf Jahre, zwei Jahre und ein halbes Jahr vor der Aufnahme war es bei der Pat. jeweils zu kurzfristigen psychotischen Episoden mit akustischen Halluzinationen und paranoiden Ängsten gekommen, die ohne psychiatrische Behandlung wieder abklangen. In den Tagen vor der Einweisung fühlte sich die Pat. abgehört und halluzinierte. Am Aufnahmetag selbst wähnte sie sich in telepathischer Gedankenverbindung mit ihrer Tochter, vernahm Warnungen, daß ihr bekannte Personen erschossen würden, geriet in eine heftige ängstliche Erregung, fuhr in die benachbarte Stadt und alarmierte dort mehrfach Rettungswagen, die angebliche Opfer von Schießereien bergen sollten. Sie wurde auf ein Polizeirevier gebracht, wo sie sich unter einem Schreibtisch verkroch und einen erregten und verwirrten Eindruck hinterließ. In der Klinik war die Pat. ängstlich, ratlos und gespannt, sie stand weiterhin unter dem Einfluß paranoider Wahnideen und imperativer Stimmen. Bereits am folgenden Tag war die Wahnstimmung abgemildert, die Beeinträchtigungsgedanken bestanden noch fort. Am dritten Tag des stationären Aufenthaltes war die Pat. frei von paranoiden Wahnideen und akustischen Halluzinationen, sie war weitgehend krankheitseinsichtig ("Ich weiß, daß ich mich in einem krankhaften Zustand befunden habe. Ich weiß nicht, wie ich das Ganze erklären soll."). Sie war noch etwas unruhig und affektlabil, fühlte sich jedoch in der Klinik geborgen und erklärte sich mit ihrem weiteren Verbleib und der vorgeschlagenen neuroleptischen Behandlung einverstanden. Sie wurde daraufhin einschleichend mit dem Prüfpräparat behandelt. Die Medikation wurde von der Pat. gut toleriert. Wegen eines Hypertonus und einer Herzmuskelschädigung war eine internistische Zusatztherapie notwendig. Produktive Symptome traten im weiteren Verlauf nicht wieder auf, jedoch bestanden die diskreten affektiven Störungen auch bei steigender Dosierung fort mit Logorrhoe, Affektlabilität und ängstlicher Überbesorgtheit. Die Durch-

schlafstörung blieb während der Prüfung unbeeinflußt und machte fortgesetzte Hypnotikagaben notwendig. Am 17. Prüfungstag wurde bei einer Tagesdosis von 1100 mg die neuroleptische Schwelle in der Handschrift überschritten. Die Schrifteinengung erreichte Grad 2 bei einer Tagesdosis von 1400 mg des Prüfpräparats, grobmotorische Begleitwirkungen wurden nicht beobachtet. Wenngleich sich die Pat. subjektiv etwas gedämpft fühlte ("Man spürt ein gewisses Phlegma"), blieb der sedierende Effekt der Behandlung doch unbefriedigend. Trotz ihrer Krankheitseinsicht blieb die Pat. stimmungslabil und unterschwellig getrieben, ihr Entlassungswunsch aus Sorge um die Kinder wurde immer drängender. Um sie auf ein Langzeitneuroleptikum einstellen zu können, mußten wir die Pat. deshalb am 26. Behandlungstag bei einer Tagesdosis von 1550 mg aus der Prüfung nehmen. Körperlich und psychisch ergab sich auch nach der zweimaligen Wochengabe von 6 mg Fluspirilene keine wesentliche Änderung, der Grad der Handschriftveränderung ging allerdings auf 1 zurück. Rückblickend beschrieb die Pat. die Wirkung des Prüfpräparats wie folgt: "Erst hatte ich das Gefühl, daß sie mich dämpfen, dann daß sie mich aktivieren. Vor allem nach der Tabletteneinnahme war ich etwas unruhig. In den letzten Tagen hatte ich zuviel Speichel im Mund und war in den Knien etwas zittrig. Mit den Spritzen fühle ich mich sehr wohl." Ohne daß sich die affektiven Störungen noch gebessert hätten, entließen wir die Pat. auf ihren Wunsch am 14.3.75 nach Hause.

2. Beschreibung von zwei Fallverläufen, bei denen der Therapieerfolg vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle eintrat:

Fall 10: Elisabeth N., 52 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoide Schizophrenie. Manifestationsalter: 35 J. Wiederaufnahme am 25.1.1975, Entlassung am 26. 3.75.

Die bisherigen fünf schizophrenen Krankheitsschübe dieser Pat. waren jeweils von paranoiden bzw. ängstlich-depressiven Symptomen geprägt gewesen. Nach der letzten Entlassung hatte sie über 1 1/2 Jahre eine neuroleptische Langzeitprophylaxe erhalten. Dennoch kam es etwa zwei Monate vor der jetzigen Aufnahme zu einem Wiederauftreten der psychotischen Plussymptome. Die Pat. fühlte sich von ihrem Ehemann vergiftet und wähnte ihre Kinder bedroht. Bei Aufnahme war sie depressiv verstimmt, klagsam, innerlich unruhig, in Antrieb und Psychomotorik verarmt, im Denken zähflüssig und ganz auf ihre paranoiden Ideen eingeengt. Auch die mnestischen Funktionen waren beeinträchtigt. Einerseits benötigte die Pat. wegen einer Einschlafstörung ein Hypnotikum, andererseits klagte sie sowohl in der Wash out-Phase als auch unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat über starke Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit. Ihr psychomotorischer Aktivitätsgrad lag noch während der ersten beiden Behandlungswochen deutlich unter der Norm i. S. einer depressiven Gehemmtheit mit Verlangsamung und Hypomimie. Die formalen Denkstörungen bildeten sich in der zweiten Prüfungswoche zurück. Ohne daß eine feinmotorische Bewegungshemmung in der Handschrift registriert worden wäre, verloren die paranoiden Beeinträchtigungsideen dann bald an Aktualität und affektiver Resonanz, die Stimmungslage besserte sich, so daß wir zu Beginn der dritten Behandlungswoche schließlich einen deutlich antipsychotischen Effekt konstatieren konnten. Zur vollen Krankheitseinsicht kam es zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht. Unter höheren Dosen der Prüfsubstanz klagte die Pat. über leichte vegetative Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Auch machte sie das Medikament für ihre Mattigkeit verantwortlich ("Die Tabletten machen mich noch müde, ich kann mich nicht so gut konzentrieren."). Erst am 25. Behandlungstag bei einer Dosis von 1500 mg wurde die neuroleptische Schwelle überschrit-

ten. Wenige Tage später war die Remission so weit fortgeschritten, daß die Pat. auch völlig krankheitseinsichtig wurde. Nach 34 Behandlungstagen wurde die Pat. dann aus der Prüfung genommen, da neben den subjektiv beeinträchtigenden vegetativen Nebenwirkungen zuletzt auch eine leichte Sitzunruhe aufgetreten war und wir mit dem Behandlungserfolg insbesondere wegen der Antriebsstörungen doch nicht ganz zufrieden sein konnten. Die Pat. erhielt danach 8 mg Fluspirilene wöchentlich, wobei die Schrifteinengung 2. Grades unverändert blieb. Trotz fortbestehender Einschlafstörung fühlte sich die Pat. jetzt deutlich besser: "Auf die weißen Tabletten war ich eher unruhig, besonders als ich so viel bekommen habe. Ich hatte gar keine Ruhe, mußte immer hin und her laufen. Ich konnte nicht richtig sitzen bleiben, obwohl ich oft müde war. Als die Tabletten weg blieben, war es weg. Die Spritzen vertrage ich viel besser, bin innerlich ruhiger". Am 26.3.75 wurde die Pat. in gut remittiertem Zustand und frei von grobmotorischen extrapyramidalen Begleitsymptomen mit einer wöchentlichen Fluspirilene-Dosis von 6 mg nach Hause entlassen.

Fall 16: Erna A., 53 J., verh., Arbeiterin. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 45 J. Wiederaufnahme am 11.2.75, Entlassung am 5.4.75.

Die Pat. war seit 1967 bereits dreimal wegen akuter schizophrener Krankheitsschübe in stationärer Behandlung der Pfalzklinik gewesen. Wahnideen und Halluzinationen waren jeweils ohne Residualsymptomatik wieder abgeklungen. Vor einigen Monaten hatte die Pat. ihre psychopharmakologische Weiterbehandlung abgebrochen, seit drei Wochen war sie zunehmend psychotisch geworden und mußte wegen Selbstgefährdung (Nahrungsverweigerung) schließlich eingewiesen werden. Bei Aufnahme war die Pat. ausreichend orientiert, sie befand sich in einer Wahnstimmung, war gespannt, mißtrauisch und ablehnend. Ihr Denken kreiste um religiös-mysti-

sche Inhalte, sie bezeichnete sich selbst als die Göttin "Isis Athene". In bestimmten Personen meinte sie Gottvater bzw. ihre Mutter zu erkennen. Sie stand unter dem Einfluß optischer und akustischer Halluzinationen und fühlte sich von Menschen mit Tarnkappen und von Fliegen verfolgt. Der formale Gedankengang und die mnestischen Funktionen waren nicht gestört. Im neuroleptikafreien Intervall blieb die floride Symptomatik unverändert. Die Pat. stand z.B. lange Zeit mit ausgebreiteten Armen am Fenster und blickte in die Sonne, was sie hinterher als Satori-Erlebnis beschrieb. Ab dem 14. 2. 75 wurde sie einschleichend mit dem Prüfpräparat therapiert. Sie blieb tagsüber gespannt und nachts unruhig, die Nahrungsaufnahme erfolgte nur widerwillig und mit einem bestimmten Ritual. Sie fühlte sich auserwählt und vergeistigt, aber auch von schwarzen Magiers verfolgt. Wurde sie mit ihrem eigenen Namen angesprochen, reagierte sie gereizt. Nach wenigen Tagen klagte die Kranke über Müdigkeit, Mattigkeit und Mundtrockenheit, was bei der fortbestehenden Wahnstimmung paranoid verarbeitet wurde. Sie fühlte sich durch die Tabletten vergiftet und wollte am 6. Behandlungstag deren Einnahme verweigern. Vom Arzt einer Nachbarstation, den sie für Gott Jupiter hielt, konnte sie jedoch zur weiteren regelmäßigen Medikamenteneinnahme verpflichtet werden. An den folgenden Tagen war die Pat. affektiv etwas gedämpft und schlief auch nachts durch. Die Wahnideen bestanden noch fort, an Nebenwirkungen beklagte sie Tagesmüdigkeit und Denkhemmung. Am 11./12. Behandlungstag trat im Befinden der Pat. eine schlagartige Besserung ein. Sie distanzierte sich von ihren Wahnideen, gewann volle Krankheitseinsicht, lockerte affektiv auf und wandte sich freundlich zu. Trotz einer Tagesdosis von 800 mg war zu diesem Zeitpunkt noch keine neuroleptische Schrifteinengung festzustellen. Die Schwelle wurde erst eine Woche später, am 19. Behandlungstag, bei einer Prüfdosis von 1200 mg/die überschritten. Danach nahm der Se-

dierungseffekt eher noch zu, die Pat. klagte über starke Müdigkeit. Für einige Tage wurde die Dosis nicht weiter erhöht, die sedierende Wirkung ließ nach, die Handschrift engte sich deutlicher ein (GHV 2), Grobmotorische Störungen wurden zu keiner Zeit beobachtet. Die Dosierung wurde danach nur noch bis zu einem Niveau von 1500 mg gesteigert, die Pat. gab dabei subjektives Wohlbefinden an: "Ich fühle mich wohl, ich vertrage die Tabletten gut". Als die Prüfung nach 41 Tagen beendet wurde, lag Grad 3 der Handschriftveränderung vor, aber erstaunlicherweise keine grobmotorischen Störungen. Die initial erhöhten Lebertransaminasen waren zur Norm zurückgekehrt. Nach der Injektion von 6 mg Fluspirilene blieb der Grad der Handschriftveränderung bei 3, das körperliche und psychische Wohlbefinden der Pat. hielt an: "Ich bemerke keinen großen Unterschied in meinem Befinden. Vielleicht bin ich tagsüber etwas weniger müde, seit ich die Spritze bekomme. Die Spritze ist mir angenehmer als die tägliche Tabletteneinnahme." Nach der zweiten Wocheninjektion wurde die Pat. am 5. 4. 75 in voll remittiertem Zustand und frei von Nebenwirkungen nach Hause entlassen.

3. Darstellung von Symptomatik und Behandlungsverlauf zweier Fälle, bei denen die Besserung in den ersten sechs Tagen nach der Schwellenüberschreitung eintrat:

Fall 4: Paula S., 52 J., led., Rentnerin. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Involutionspsychose. Manifestationsalter: 52 J. Erstaufnahme am 2. 12. 74, Entlassung am 1. 2. 75.

Die Pat., die seit ihrer Jugend an einer Sklerodermie mit Verkrüppelungen der Finger, Hautulcerationen, Mikrostomie, jedoch keiner wesentlichen gastro-intestinalen Beteiligung litt, war psychisch bisher weitgehend unauffällig gewesen. Als ledige Rentnerin führte sie Mutter und Bruder den Haushalt. Etwa acht Tage vor der Aufnahme kam es ohne zunächst erkennbaren Anlaß zum Auftreten einer akut-psychotischen

Symptomatik mit starker Unruhe, Schreien, Verfolgungs- und Verarmungsideen. Am Aufnahmetag befand sich die Pat. in einer Wahnstimmung. Sie war erregt und gespannt, affektlabil, selbst- und fremdaggressiv, voller wahnhafter Schuld- und Beeinträchtigungsideen und gequält von akustischen Halluzinationen. Der formale Denkablauf war erheblich gestört, die Kranke war zeitlich und örtlich desorientiert. In der dreitägigen Wash out-Phase blieb die Pat. psychomotorisch sehr unruhig und verweigerte die Nahrungsaufnahme. Insbesondere nachts war sie umtriebig und litt unter stärksten Angstgefühlen. Dies hielt auch in den ersten Tagen unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat an, während es tagsüber zu einer gewissen affektiven Entspannung kam. Auch in der zweiten Behandlungswoche blieb die Patientin gespannt, sie fühlte sich verfolgt und bedroht und hörte Stimmen. Sie beklagte Tagesmüdigkeit, Mundtrockenheit und zunehmend Übelkeit nach der Medikamenten einnahme. In der Nacht schlief sie zeitweise besser, war aber häufig noch ängstlich und gequält. Am 12. Behandlungstag wurde bei einer Tagesdosis von 850 mg die neuroleptische Schwelle überschritten, die Psychopathologie war zu diesem Zeitpunkt noch unverändert. Wenige Tage später kam es zu einem Abklingen der produktiv-psychotischen Symptomatik und zu einer Normalisierung des psychomotorischen Aktivitätsgrades. Die formalen Denkstörungen waren abgeklungen, die Sinnestäuschungen wurden als krankhaft erkannt, sodaß war am 18. Behandlungstag einen deutlichen Behandlungserfolg konstatieren konnten. Bei einer Tagesdosis von 1300 mg wurde der GHV 2 festgestellt, wenige Tage später waren auch die letzten nächtlichen Angstgefühle abgeklungen, die Pat. war auch gegenüber ihren paranoiden Wahnideen krankheitseinsichtig geworden. Sie klagte weiterhin über Tagesmüdigkeit und Übelkeit. Die Röntgendarstellung des Magens war unauffällig. Ab einer Tagesdosis von 1650 mg wurde ein leichter Rigor

in beiden Armen festgestellt, der Grad der Handschriftveränderung blieb unverändert. Nach 39 Behandlungstagen wurde die Prüfung beendet, da die Pat. über stärkere Übelkeit und Erbrechen klagte. Die Psychose war völlig remittiert, die Tageshöchstdosis des Prüfpräparats betrug 2000 mg. Der leichtgradige Rigor als Ausdruck neuroleptischer Überdosierung und die Schrifteinengung 2. Grades blieben auch nach der Injektion von 8 mg Fluspirilene bestehen. Die Pat. klagte nun allerdings nicht mehr über Übelkeit und Tagesmüdigkeit, dafür aber über heftige Nakkenschmerzen. Einmal kam es noch zum Auftreten von nächtlicher Angst und innerer Unruhe. Die wöchentliche Fluspirilene-Dosis wurde auf 6 mg reduziert, der Grad der Handschriftveränderung blieb bei 2, der Rigor klang zuletzt ab. Am Entlassungstag war die Pat. frei von psychotischer Symptomatik und bei subjektivem Wohlbefinden. Sie äußerte: "Ich bin froh, daß ich nur noch einmal in der Woche eine Spritze bekomme. Nach den Tabletten wurde mir oft übel, besonders wenn ich nichts gegessen hatte."

Fall 28: Gerlinde F., 35J., verh., Verkäuferin. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 27 J. Wiederaufnahme am 8.6. 75, Entlassung am 22. 7. 75.

Die erste psychiatrische Hospitalisierung dieser Pat. war 1970 wegen eines akuten psychotischen Erregungszustandes, die zweite 1974 wegen einer depressiv-paranoiden Psychose erfolgt. Danach war eine kontinuierliche neuroleptische Behandlung unterblieben. Seit etwa drei Wochen vor der jetzigen Aufnahme hatte sich ein neuer Krankheitsschub entwickelt mit zunehmender Erregung, Angstgefühlen und Schlaflosigkeit. Bei Aufnahme befand sich die Pat. in einer Katastrophenstimmung, sie war hochgradig gespannt, psychomotorisch unruhig, affektlabil, voller Angst- und Schuldgefühle. Der Gedankengang war sprunghaft bis zerfahren, sie weinte und schrie, äußerte paranoide Beein-

trächtigungsideen und angstbesetzte optische und akustische Wahnwahrnehmungen. Obwohl die Pat. in der dreitägigen Wash out-Phase lediglich Hypnotika erhielt, wurde sie doch etwas weniger ängstlich und psychomotorisch ruhiger bei unverändertem paranoiden Gedankengut. Unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat kam es zu einer weiteren affektiven Entspannung und damit auch zu einem Abklingen der formalen Denkstörungen. Bei fortbestehender Durchschlafstörung machte die Pat. die eingenommenen Tabletten für eine unangenehme Tagesmüdigkeit verantwortlich, aber auch dafür, daß sie keine unheimlichen Leuchtzeichen mehr gesehen und keine Stimmen von Verstorbenen mehr gehört habe. Sie war allerdings unverändert depressiv, fühlte sich verfolgt, bedroht und von allen beobachtet. In der dritten und vierten Behandlungswoche beklagte die Pat. neben der Müdigkeit auch gelegentliche Anfälle von Herzklopfen und innerer Unruhe, Übelkeit und Blutdruckabfall. Ein Antihypotonikum wurde hinzugegeben. Erst am 21. Behandlungstag wurde mit einer Dosis von 1300 mg die neuroleptische Schwelle überschritten. Die Wahnideen begannen sich zu entaktualisieren, die Pat. war jedoch noch ängstlich-depressiv verstimmt und ohne Krankheitseinsicht. Wenige Tage später distanzierte sich die Pat. dann von ihren Wahnideen und war auch affektiv wieder völlig ausgeglichen, sodaß wir am 26. Behandlungstag doch noch einen deutlichen antipsychotischen Effekt konstatieren konnten. Da inzwischen der 2. Grad der Handschrifteinengung erreicht war und die Pat. weiterhin Herzklopfen und Müdigkeit als Nebenwirkungen beklagte, steigerten wir die Tagesdosis des Prüfpräparats zunächst nicht über 1500 mg hinaus. Nachdem die vegetativen Beschwerden geringer geworden waren, erhöhten wir ab dem 36. Behandlungstag die neuroleptische Dosis weiter. Die Handschrift wurde noch kleiner und enger (GHV 3), ohne daß grobmotorische extrapyramidale Begleitwirkungen zu verifizieren waren. Der psychische Befund blieb unauf-

fällig, die Pat. drängte jedoch jetzt sehr stark auf ihre Entlassung, sodaß wir sie nach 40 Behandlungstagen aus der Prüfung nahmen und auf 6 mg Fluspirilene wöchentlich umstellten. Am Tag nach der Injektion - der Grad der Handschriftveränderung lag weiter bei 3 - äußerte die Pat.: "Die Umstellung auf die Spritze habe ich gut vertragen. Ich merke keinen großen Unterschied zu den Tabletten, ich bin nur etwas weniger müde." Zur selben Zeit weinte die Pat. jedoch heftig und sprach von Heimweh. Es stellte sich heraus, daß ihr Ehemann sie wegen der von ihm gewünschten vorzeitigen Entlassung massiv unter Druck gesetzt hatte. Ein Telefongespräch mit dem Gatten konnte diesen von der Notwendigkeit einer ordnungsgemäßen Einstellung auf ein Langzeitneuroleptikum nicht überzeugen, sodaß der Konflikt für die Pat. nur durch eine Entlassung gegen ärztlichen Rat noch am selben Abend gelöst werden konnte.

4. Darstellung von drei Fallverläufen, bei denen der Therapieerfolg erst später als sechs Tage nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle eintrat:

Fall 11: Anna P., 51 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 38 J. Wiederaufnahme am 27. 1. 75, Entlassung am 19. 3. 75.

Die Pat. war zwischen 1961 und 1968 dreimal wegen akuter Psychosen mit katatoner und paranoid-halluzinatorischer Symptomatik hospitalisiert gewesen. Nach einem sechsjährigen Intervall kam es jetzt ohne greifbaren Auslöser innerhalb weniger Tage zur Entwicklung eines neuen Schubes. Bei Aufnahme befand sich die Pat. in einer Katastrophenstimmung, war zeitlich nicht orientiert, hochgradig agitiert, psychomotorisch sehr unruhig und im Gespräch kaum zu fixieren. Sie berichtete von Leibgefühlsstörungen, wahnhafter Angst und akustischen Halluzinationen. Während der dreitägigen Wash out-Periode blieb die Pat. hochgradig affektiv erregt, ängstlich und gequält. Sie lief Gefahr,

in einen katatonen Stupor zu verfallen, war bettlägerig, kaum ansprechbar und vollführte mit den Händen manierierte Bewegungen. Unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat kam es nach einer Woche zu einem Nachlassen der hochgradigen Spannung. Die katatone Symptomatik klang ab, der psychomotorische Aktivitätsgrad normalisierte sich. Die Angstgefühle und paranoiden Beeinträchtigungsideen bestanden zunächst ebenso wie die Ein- und Durchschlafstörungen noch fort. Von Stimmenhören sprach die Pat. zwar nicht mehr, sie distanzierte sich aber auch noch nicht von ihren Sinnestäuschungen. Am 8. Behandlungstag wurde mit einer Tagesdosis von 850 mg die neuroleptische Schwelle überschritten. An der psychotischen Symptomatik änderte sich zunächst nichts, die Pat. blieb ängstlich-unruhig. Während sie bei der Aufnahme im Rahmen ihrer Leibgefühlsstörungen unter dem Eindruck gestanden hatte, ihr Herz schlage nicht mehr in der Brust, klagte sie jetzt immer wieder über Krämpfe und Schmerzen in der Herzgegend. Sie wurde sicherheitshalber digitalisiert, obgleich im EKG außer einer Sinustachykardie kein krankhafter Befund festzustellen war. In der dritten Behandlungswoche verstärkte sich die affektive Erregung der Pat. erneut, sie war weiterhin paranoid und beklagte verschiedene körperliche Beschwerden, mit denen sie ihren Entlassungswunsch zu begründen versuchte. Kurz nach der weiteren Einengung der Handschrift (GHV 2) und dem Auftreten leichter grobmotorischer Symptome (Rigor ersten Grades) kam es Ende der vierten Behandlungswoche doch noch zu einer deutlichen Besserung. Die affektive Erregung klang ab, Angstgefühle und Beeinträchtigungsideen verschwanden und die Pat. gewann Krankheitseinsicht bezüglich ihrer akustischen Halluzinationen. Sie benötigte allerdings weiterhin zusätzlich Hypnotika und erhielt auch noch Betablocker wegen ihrer Neigung zu Tachykardien.
Die Psychose war schließlich vollständig remittiert und

die Pat. besaß Krankheitseinsicht, als wir sie nach 35 Behandlungstagen auf 6 mg Fluspirilene wöchentlich umstellten. Die erreichte Tageshöchstdosis von 2000 mg war mit einer Handschrifteinengung 2. Grades und einem leichten Rigor in beiden Armen einhergegangen. Nach der zweiten Wocheninjektion berichtete die Pat.: "Ich fühle mich leichter auf die Spritze. Auf die vielen weißen Tabletten habe ich mich zuletzt ganz steif gefühlt. Jetzt habe ich es auch nicht mehr am Herzen." Unter der angegebenen Dosis des Langzeitneuroleptikums blieb der Grad der Handschriftveränderung bei 2, ein Rigor war hingegen nicht mehr festzustellen. Abgesehen von der noch fortbestehenden leichten Durchschlafstörung war die Pat. bei subjektivem Wohlbefinden, als sie am 19. 3. 75 voll remittiert nach Hause entlassen wurde.

Fall 15: Maria M., 52 J., led., Verkäuferin. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Psychose im Klimakterium. Manifestationsalter: 51 J. Neuaufnahme am 5. 2. 75, Entlassung am 26. 3. 75.

Die Entwicklung dieser Pat. war geprägt von einer engen Mutterbindung. Als jüngstes von fünf Kindern war sie unverheiratet geblieben und hatte nie das Elternhaus verlassen. Seit einem Jahr befand sie sich in den Wechseljahren. Durch ihre Tätigkeit als Filialleiterin einer Reinigung fühlte sie sich zunehmend überfordert. Ab Herbst 1974 entwickelte sie paranoide Beziehungs- und Beobachtungsideen am Arbeitsplatz und zuhause. Sie meinte, auch dort die Stimme einer Mitarbeiterin zu hören, die sie beschimpfte. Getrieben von Angstgefühlen und innerer Unruhe lief sie schließlich aus der Wohnung und unternahm einen Suicidversuch durch Einnahme von Schmerz- und Beruhigungsmittel. Sie wurde bewußtlos in ein Allgemeinkrankenhaus eingeliefert und am nächsten Tag zu uns verlegt. Bei Aufnahme war sie bewußtseinsklar und leidlich orientiert, affektinadäquat, subeuphorisch, getrieben, gespannt und psychomoto-

risch unruhig (Tremor am ganzen Körper). Die Kranke fühlte sich bedroht und beobachtet und schilderte akustische Halluzinationen. Wesentliche mnestische Störungen lagen nicht vor. Durch die Aufnahme in der Klinik war die Pat. etwas erleichtert, sie blieb aber zunächst noch ängstlich und gespannt. Unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat kam es zu einer zunehmenden Distanzierung von den paranoiden Wahnideen. Bereits am 4. Behandlungstag wurde mit einer Dosis von 450 mg die neuroleptische Schwelle überschritten. Die Dämpfung der affektiven Erregung und der diffusen Angstgefühle blieb noch unbefriedigend. Die Pat. wurde zusätzlich verunsichert durch vegetative Nebenwirkungen des Präparats. Am 8. Behandlungstag kam es zu einem orthostatischen Kreislaufkollaps. Bei deutlicher Sedierung am Tage hielt die Schlafstörung unverändert an. Am 11. Behandlungstag waren schließlich alle psychotischen Plussymptome abgeklungen, es bestand Krankheitseinsicht. Bei zunächst gleichbleibender Schrifteinengung zeigte sich am 16. Behandlungstag erstmals eine leichte Sitzunruhe. Die Pat. wurde wieder ängstlicher und gespannter, sie wirkte sehr schreckhaft und klagte über Händezittern und zeitweiliges Zucken am ganzen Körper. Bei einer Tagesdosis von 1200 mg wurde am 19. Prüfungstag eine Schriftveränderung 2. Grades konstatiert. In der folgenden Woche klagte die Kranke noch stärker über Zittern, innere Unruhe und Durchschlafstörungen. Außer der Akathisie waren andere grobmotorische Begleitwirkungen nicht festzustellen, obgleich die Tagesdosis noch bis 1500 mg gesteigert wurde. Paranoid-halluzinatorische Erlebnisproduktionen traten nicht wieder auf. Die Pat. wurde jedoch am 26. Behandlungstag wegen der geschilderten Nebenwirkungen und der ängstlichen Gespanntheit aus der Prüfung genommen. Sie wurde auf Clozapin umgestellt und kollabierte nach der einmaligen Gabe von 100 mg. Bei niedriger Dosierung war sie vermehrt sediert und

entspannt: "Die neuen Tabletten vertrage ich mindestens so gut wie die kleinen weißen Tabletten zuvor. Ich fühle mich etwas ruhiger und bin auch nicht mehr so zittrig. Schwindlig bin ich außer dem einen Mal nicht mehr gewesen." Später wurde die Pat. auf eine Langzeitbehandlung oberhalb der neuroleptischen Schwelle eingestellt (4 mg Fluspirilene wöchentlich). Sie wurde in gut gebessertem Zustand am 26. 3. 75 nach Hause entlassen. Der weiterhin bestehende, besonders unter emotionaler Belastung auftretende Händetremor war sicherlich nicht neuroleptisch bedingt, sondern im Rahmen der ängstlich-selbstunsicheren Primärpersönlichkeit zu sehen. Die Pat. äußerte abschließend: "Ich habe auf die Spritze nichts Neues bemerkt. Ich habe auch die kleinen weißen Tabletten gut vertragen, nur war ich da zuletzt etwas unruhiger. Jetzt fühle ich mich ruhiger, ausgeglichener, ich kann auch mal lachen."

Fall 22: Helene R., 30 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoide Schizophrenie. Manifestationsalter: 29 J. Neuaufnahme am 23. 4. 75, Entlassung am 20. 6. 75. Die Pat. war aus einer Überlastungssituation heraus erkrankt. Seit 1965 hatte sie den Tod ihres erstgeborenen Kindes, drei Fehlgeburten, eine Sectio und eine normale Geburt zu verkraften, daneben noch die Pflege der krebskranken Schwiegermutter. Im September 1974 traten erstmals paranoide Wahnideen auf, die Pat. wähnte sich und ihre Familie bedroht. Kurz darauf wurde sie wegen eines Kreislaufkollapses hospitalisiert, sie entwickelte dort eine Carcinophobie. Danach kam es zu floriden Symptomen wie Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Entfremdungsgefühl, Beeinflussungsideen und kurzfristig auch akustischen Halluzinationen. Vor Ostern 1975 verschlimmerte sich der Zustand, die Pat. wurde in unserer Klinik aufgenommen. Sie war voll orientiert, ratlos, ängstlich, unruhig, gespannt und depressiv verstimmt. Sie meinte, ihre ganze Familie werde bedroht, sie selbst hypnotisiert und programmiert. Im neuro-

leptikafreien Intervall kam es zwar zu einer Entaktualisierung der akut-psychotischen Symptome, die paranoide Bereitschaft mit fehlender Krankheitseinsicht und ängstlich-depressiver Gespanntheit bestand jedoch fort. Beginnend mit einer Tagesdosis von 300 mg wurde das Prüfpräparat einschleichend dosiert. Bereits am dritten Behandlungstag kam es zu einem Blutdruckabfall. Ab dem 7. Behandlungstag klagte die Pat. über Müdigkeit, Mattigkeit und Schwindel, vorübergehend war eine leichte Temperaturerhöhung festzustellen. Die Pat. machte das Medikament für ihre vegetativen Beschwerden verantwortlich. Bei weiterer Dosissteigerung nahmen die affektiven Störungen noch zu, die Pat. war ängstlich und depressiv, ihre Krankheitseinsicht und -kritik blieben gering. Auch nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle mit 900 mg am 13. Behandlungstag blieben affektive Spannung und Negativismus unverändert, im körperlichen Bereich gesellten sich unklare Hauterscheinungen und spastische Oberbauchbeschwerden hinzu. Bei einer Tagesdosis von 1150 mg entwickelte die Pat. einen leichten, aber subjektiv unangenehmen Rigor in beiden Armen ("Ich habe eine Steifigkeit und ein taubes Gefühl in meinen Armen."). Eine Dosisreduktion auf 900 mg/die brachte diese grobmotorische extrapyramidale Begleitwirkung zum Verschwinden; die vegetativen Nebenwirkungen blieben unverändert stark. Am 22. Behandlungstag kam es eine Stunde nach der Medikamenteneinnahme zu einem Kreislaufkollaps. In jenen Tagen hatte die Pat. erneut subfebrile Temperaturen und war vermehrt gespannt, möglicherweise im Zusammenhang mit der Menstruation. In der folgenden Woche klangen - unter Beibehaltung der Schwellendosis - die affektiven Störungen allmählich ab, die Stimmungslage besserte sich wesentlich. Nachdem die Pat. endlich volle Krankheitseinsicht gewann, konnten wir am 34. Behandlungstag doch noch den erstrebten Therapieerfolg konstatieren. Mit Einverständnis der Pat. konnte jetzt auch die Prüf-

dosis weiter gesteigert werden. Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Kopfdruck, Mundtrockenheit und Schwindel wurden nach Kompensation der Psychose subjektiv nicht mehr als so belastend empfunden. Bei einer Tagesdosis von 1200 mg und einer Handschriftveränderung 2. Grades wurde erneut ein angedeuteter Rigor in den Armen bemerkt. Die Schrift engte sich bis zum Prüfungsende nach 41 Tagen (Höchstdosis: 1350 mg/die) noch bis zu Grad 3 ein. Die Pat. wurde auf 4 mg Fluspirilene wöchentlich umgestellt. Obgleich der Grad der Handschriftveränderung bei 2 bis 3 blieb, es sich also um eine neuroleptisch äquivalente Dosis handelte, besserte sich das körperliche Befinden der Pat. schlagartig ("Ich fühle mich wesentlich wohler und freier, nicht mehr so zittrig und schwindlig. - Ein bis zwei Stunden nach Einnahme der Tabletten hatte ich das Gefühl, als hätte ich eine Klammer um den Kopf. Sie hinderten mich am Denken, nahmen mir allerdings auch die schlechten Gedanken."). Nach der dritten Langzeitspritze wurde die Pat. am 20. 6. 75 in voll remittiertem und auch körperlich beschwerdefreiem Zustand nach Hause entlassen.

5. Beschreibung eines Fallverlaufs, bei dem es trotz Schwellenüberschreitung und langfristiger Behandlung zu keiner wesentlichen Besserung kam:

Fall 2: Brunhilde K., 53 J., gesch., Hausfrau. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Involutionspsychose. Manifestationsalter: 51 J. Erstaufnahme am 24. 10. 74, Entlassung am 3. 3. 75.

Diese Pat. war etwa 1 1/2 Jahre zuvor erstmals psychisch auffällig geworden, als sie sich von einer früheren Nachbarin abgehört und belästigt fühlte. Sie geriet zunehmend unter den Einfluß von Größenideen und akustischen Halluzinationen, denen sie entnahm, daß sie adlig sei, sich von ihrem Mann trennen müsse und einen Fernsehansager zu heiraten habe. Ihr Ehemann erkannte anscheinend nicht das

Krankhafte des Zustandes und ließ sich tatsächlich von der Pat. scheiden, blieb aber bei ihr wohnen. In der Folgezeit entwickelte die Pat. ein ausgedehntes Wahnsystem, das ihr ganzes Denken, Fühlen und Tun beherrschte. Bei der Aufnahme war die Pat. hochgradig erregt, gespannt und aggressiv. Sie stand unter dem Einfluß massiver Wahnerlebnisse und Halluzinationen aller Sinnesqualitäten. Insbesondere führte sie alle körperlichen Veränderungen und Auffälligkeiten darauf zurück, daß sie über Geräte bestrahlt und "angeblitzt" werde. Der Gedankengang war beschleunigt, die mnestischen Funktionen waren mäßig beeinträchtigt. In den vier behandlungsfreien Tagen ließ die Erregung etwas nach, der psychomotorische Aktivitätsgrad ging von +3 auf +2 zurück. Unter der einschleichenden Behandlung mit dem Prüfpräparat hielt die floride psychotische Symptomatik zunächst unverändert an. Die Pat. beschrieb hin und wieder leichte Müdigkeit, die anfänglich erhöhten Blutdruckwerte normalisierten sich. Die Kranke äußerte zwar, in der Klinik gehe es ihr etwas besser, weil die Blitze sie nicht so sehr treffen würden, sie erhielt jedoch weiterhin Gedankeneingebungen über Funk und beharrte auch unvermindert auf ihren Größen- und Bedeutungsideen. Am 15. Behandlungstag bei einer Tagesdosis von 850 mg konnten wir anhand der Handschriftproben das Überschreiten der neuroleptischen Schwelle konstatieren. Die Psychopathologie blieb unverändert, vorübergehend zeigte sich ein vegetativer Händetremor. Da ein antipsychotischer Effekt ausblieb, entschlossen wir uns bei dieser Pat., über die vorgesehene Höchstdosis hinaus bis zu einer Tagesdosis von 2400 mg kontinuierlich weiterzusteigern. Dabei kam es ab 2200 mg/die zu einem zunehmenden hypokinetischen Syndrom. Der Grad der Handschriftveränderung blieb allerdings unverändert bei 1. Bei diesen hohen Dosen klagte die Pat. zweimal über Übelkeit und einmal über Erbrechen sowie über leichte Tagesmüdigkeit. Nach 46 Behandlungstagen wurde die

Prüfung schließlich beendet, die Umstellung erfolgte auf 10 mg Fluspirilene wöchentlich. Mit Ausnahme der affektiven Beruhigung war bis dahin kein wesentlicher antipsychotischer Effekt festzustellen. Die Dosis des Wochenneuroleptikums wurde vorübergehend auf 14 mg gesteigert, was jedoch zu einer Schrifteinengung 2. Grades und zu subjektiv beeinträchtigenden grobmotorischen extrapyramidalen Nebenwirkungen (Akathisie, Tremor, Hypokinese) führte. Die Dosis wurde drastisch reduziert, vorübergehend mußten Antiparkinsonmittel hinzugegeben werden. Erst vier Wochen nach Beendigung der Prüfung bildeten sich die produktivpsychotischen Symptome zurück, erst nach acht Wochen konnte sich die Pat. in einsichtiger Weise von ihren Wahnideen und Sinnestäuschungen distanzieren ("Ich habe an einer Einbildungskrankheit gelitten und bin froh, daß es durch die Behandlung nun vorbei ist."). Die Psychose war gut remittiert, als die Pat. am 3. 3. 75 mit 3 x 100 mg Perazin, Grad 1 der Handschriftveränderung und frei von grobmotorischen Begleitwirkungen nach Hause entlassen wurde.

6. Darstellung eines Fallbeispiels, bei dem es wegen Zustandsverschlechterung vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle zum Prüfungsabbruch kam:

Fall 23: Sonja H., 49 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoide Schizophrenie. Manifestationsalter: 38 J. Wiederaufnahme am 22. 4. 75, Entlassung am 16. 7. 75.

Diese Pat. war 1964 erstmals wegen einer Psychose mit ängstlich-paranoider Symptomatik in einem anderen Landeskrankenhaus behandelt worden. 1970 war sie sechs Wochen in unserer Klinik hospitalisiert gewesen unter der Diagnose einer prae-klimakterischen Psychose mit depressiven und paranoiden Zügen. Zwischenzeitlich war sie fünf Jahre lang frei von psychotischen Symptomen geblieben. Im Januar/ Februar 1975 habe sie angeblich eine "Kopfgrippe" gehabt

und einige Tage lang durcheinander gesprochen. Psychisch belastend wirkten in jener Zeit Auseinandersetzungen um einen Hauskauf. Seit drei Tagen vor der Aufnahme sei sie verstört und völlig verändert gewesen. Bei der Einlieferung war die Kranke bewußtseinsklar, aber zeitlich unscharf orientiert. Sie wirkte gespannt und mißtrauisch, ein affektiver Kontakt war nicht herzustellen. Die Stimmungslage war eher dysphorisch mit gesenktem Vitaltonus und Grübelzwang. Im Gesprächsverlauf war die Pat. schwer zu fixieren, sie war zeitweise gedankeninkontinent und erzählte unwichtige und ungefragte Details aus der Vergangenheit. Sie offenbarte dabei Unruhe und Nestelbewegungen im Kontrast zu ihrer mimischen Starre. Paranoide Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen, die sich vorwiegend auf ihre Verwandschaft richteten, wurden deutlich. Nach vier medikamentenfreien Tagen, in denen die paranoide Symptomatik und die negativistische Haltung unverändert blieben, wurde die Pat. einschleichend mit dem Prüfpräparat behandelt. Die affektive Erregung ließ sich zunächst gut dämpfen, die Schlafstörung besserte sich, auch die formalen Denkstörungen traten in den Hintergrund. Am 10. Behandlungstag kam es jedoch plötzlich zu einer Exazerbation der paranoiden Symptomatik. Die Pat. war gespannt, sie verweigerte die Medikamenteneinnahme und die Schriftprobe. Sie sagte, der Monat Mai sei jetzt schließlich da und man müsse das Lied "Maria Maienkönigin" singen. Ihre weiteren Äußerungen liessen den Verdacht auf das Vorliegen einer religiösen Wahnstimmung aufkommen. Die Kranke wurde zunehmend erregt und herausfordernd. Sie stellt sich dem Referenten in den Weg und wollte ihn festlegen, sich auf der Stelle zum katholischen Glauben zu bekennen. Sie verhielt sich immer aggressiver und uneinsichtiger und mußte deshalb aus der Prüfung genommen werden. Nach Umstellung auf Clozapin, das allmählich auf 300 mg/die gesteigert wurde, kam es nach einigen Tagen zu einem Abklingen der Erregung. Die Pat. verhielt

sich kooperativer, blieb jedoch weiterhin verschlossen und mißtrauisch. Erst vier Wochen später war die Psychose so weit gebessert, daß die Pat. auf ein Langzeitneuroleptikum eingestellt werden konnte (4 mg Fluspirilene). Bei affektiver Auflockerung, aber ungenügender Krankheitseinsicht bestand unterschwellig eine paranoide Bereitschaft fort. Extrapyramidale Störungen wurden zu keiner Zeit beobachtet. Zur Verträglichkeit der Medikamente äußerte die Pat.: "Ich habe beide Tablettensorten gut vertragen und keinen Unterschied bemerkt. Auch die Spritze macht keinen Unterschied, nur brauche ich keinen Mittagsschlaf mehr." Am 16. 7. 75 wurde die Pat. in ausreichend gebessertem Zustand, jedoch mit Restsymptomen im Bereich des Antriebs und der Affektivität nach Hause entlassen.

7. Beschreibung von Symptomatik und Behandlungsverlauf dreier Fälle, bei denen nach der Schwellenüberschreitung die Prüfung aufgrund einer Zustandsverschlechterung abgebrochen werden mußte:

Fall 5: Marianne B., 23 J., gesch., ohne Beruf. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 22 J. Wiederaufnahme am 22. 12. 74, Entlassung am 14. 5. 75.

Die aus sozial schwachem Milieu stammende Pat. war im Mai 1974 aus einer krisenhaften Ehesituation heraus erstmals psychotisch erkrankt (Stupor, akustische Halluzinationen). Zwei in kurzem Abstand aufeinander folgende stationäre Behandlungen in unserer Klinik hatten nur vorübergehende Besserungen der Krankheitszeichen erbracht. Die Pat. wurde danach geschieden, war völlig entwurzelt, drohte zu verwahrlosen und wurde nach dem Landesunterbringungsgesetz erneut in die Klinik eingewiesen. Bei der Aufnahme war sie bewußtseinsklar, leidlich orientiert und sehr getrieben. Sie zeigte rasch wechselnde, z.T. situationsinadäquate Affektäußerungen, war zeitweise negativistisch und aggressiv, zeitweise subeuphorisch, läppisch und

distanzlos, insgesamt grob verhaltensgestört. Sie berichtete von akustischen Sinnestäuschungen und paranoiden Größenideen. Vom Persönlichkeitsbild her wirkte sie primitiv strukturiert und intellektuell wenig differenziert. Nach fünf behandlungsfreien Tagen, in denen sich am Zustand der Kranken nichts änderte und der psychomotorische Aktivitätsgrad bei +2 blieb, wurde die Pat. in die Prüfung aufgenommen. Unter der einschleichenden Behandlung mit dem Versuchspräparat kam es in den ersten Tagen zwar zu einer Entaktualisierung der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik, die Pat. blieb jedoch uneinsichtig, affektiv stark erregt und getrieben. Wegen einer Durchschlafstörung benötigte sie das im Prüfungsdesign vorgesehene Hypnotikum. In Abhängigkeit von der unverminderten Stimmungslabilität wurden die Handschriftproben teilweise sehr unwillig und nachlässig ausgeführt. Am 13. Behandlungstag war bei einer Dosis von 900 mg jedoch eine deutliche Schrifteinengung zu konstatieren. Nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle gab die Pat. vorübergehend eine leichte Tagesmüdigkeit an, Affektivität und Psychomotorik waren etwas gedämpft, lagen jedoch weiterhin oberhalb der Norm. Paranoide Beziehungs- und Größenideen blieben fortbestehen. Eine neuroleptische Schrifteinengung 2. Grades wurde bei 1100 mg/die festgestellt. Wegen des Auftretens von Kopfschmerzen setzte die Pat. der Medikamenteneinnahme immer größeren Widerstand entgegen. Sie wurde wieder hochgradig erregt und aggressiv, war weiterhin völlig krankheitsuneinsichtig und lehnte schließlich die Tabletteneinnahme endgültig ab ("Ich bekomme Kopfweh davon."). Die Prüfung mußte abgebrochen werden, die Pat. wurde am 21. 5. 75 auf 10 mg Fluspirilene wöchentlich umgestellt. Hierauf kam es rasch zu einer deutlichen Dämpfung der psychotischen Erregung und des psychomotorischen Aktivitätsgrades. Die mangelhafte Krankheitseinsicht und die Stimmungslabilität blieben bestehen. Nach Erhöhung der neuroleptischen Wochen-

dosis auf 14 mg Fluspirilene ergaben sich eine Schrifteinengung 3. Grades und leichte grobmotorische Symptome (Rigor, Tremor). Ansonsten blieb das Zustandsbild unverändert. Die Pat. war schwer lenkbar, entwich zweimal aus der Klinik und verhielt sich weiterhin zeitweise aggressiv, zeitweise läppisch. Die grobmotorische extrapyramidale Symptomatik verschwand, nachdem wir auf 12,5 mg Fluphenazindecanoat in zweiwöchentlichen Intervallen umgesetzt hatten. Die Pat. konnte zeitweilig an der Beschäftigungstherapie teilnehmen. Wegen immer wieder aufflackernder Aggressivität gegenüber anderen Patienten mußte sie jedoch schließlich auf eine andere Station der Klinik verlegt werden, von wo sie am 14. 5. 75 endgültig entwich.

Fall 27: Therese M., 44 J., verh., Hausfrau. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 19 J. Wiederaufnahme am 3. 6. 75, Entlassung am 11. 10. 75.

Diese Pat. war zwischen 1950 und 1958 fünfmal nervenklinisch behandelt worden. Bei den früheren Krankheitsschüben waren stuporöse und aggressiv-erregte Zustandsbilder, paranoide Wahnideen und schwere formale Denkstörungen beschrieben worden. Bei der letzten Entlassung vor 17 Jahren waren Autismus und Verschrobenheit festgehalten worden. Bis ein Jahr vor der jetzigen Aufnahme soll die Kranke noch neuroleptische Präparate eingenommen haben. In den letzten Monaten habe sie zunehmend ihre Hausarbeit vernachlässigt und unter dem Einfluß von Wahnideen und Halluzinationen meist nur noch vor sich hin geschimpft. Bei Aufnahme war die Pat. zeitlich unscharf orientiert und affektlabil. Ihr psychomotorisches Verhalten war höchst auffällig durch maniriertes Gebaren, Grimassieren und eine gekünstelte Sprache. Ihre Auffassung war erschwert, sie war störbar, denkzerfahren, perseverierte oder redete vorbei. Sie beklagte, daß sie zuhause von einer Nachbarin durch ständiges Getöse belästigt worden sei. Bei den Laboruntersuchun-

gen wurde bei der Pat. ein Nüchtern-Blutzucker von 348mg% festgestellt, was zunächst zu einer Insulinbehandlung führte, bevor die Pat. nach fünf neuroleptikafreien Tagen in die Prüfung aufgenommen wurde. Die Pat. blieb zunächst noch umtriebig und im Gedankengang verworren. Sie sprach häufig davon, daß sie von Verwandten verwünscht worden sei, weil sie schöner, reicher und heiliger als diese wäre. In der zweiten Behandlungswoche wirkte sie affektiv etwas entspannter, war jedoch weiterhin zerfahren, verschroben und voller paranoider Beeinträchtigungsideen. Sie führte ständig Selbstgespräche und gewann keinerlei Kontakt zu den Mitpatienten. Am 9. Behandlungstag wurde mit einer Dosis von 700 mg/die die neuroleptische Schwelle überschritten, die Handschrift engte sich etwas ein. Die psychopathologische Symptomatik blieb unverändert, auch benötigte die Pat. weiterhin ein Schlafmittel. Die Blutzukkerwerte hatten sich zwischenzeitlich unter einer entsprechenden Behandlung weitgehend normalisiert. Am 17. Behandlungstag engte sich die Handschrift auf Grad 2 ein. Grobmotorische extrapyramidale Symptome kamen weiterhin nicht zur Beobachtung. Die Pat. wirkte jetzt schwungloser, dabei weiterhin maniriert und verschroben. Sie wähnte sich immer noch verwünscht und blieb ohne Krankheitseinsicht. Dennoch äußerte sie auf Befragen "Auf die Tabletten fühle ich mich wohler." Der beschriebene Zustand änderte sich trotz Steigerung der Prüfdosis bis auf 1500 mg/die nicht mehr. An Nebenwirkungen waren lediglich etwas erniedrigte Blutdruckwerte und ein vegetativer Händetremor zu bemerken. Nach 29 Behandlungstagen haben wir die Pat. wegen völliger Therapieresistenz ihrer psychotischen Krankheitszeichen vorzeitig aus der Prüfung genommen und auf 6 mg Fluspirilene wöchentlich umgestellt. Unter den Laborwerten war jetzt eine leichtgradige Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit auffällig, der Blutzuckerspiegel blieb hingegen aufgrund der Insulinbehandlung stabil. Die Handschrifteinengung 2. Grades veränderte sich unter der

Fluspirilene-Therapie ebensowenig wie der psychische Befund. Gefragt nach ihrem subjektiven Eindruck, erklärte die Pat.: "Seit ich die Spritze bekomme, kann ich nachts besser schlafen." Zwei Wochen später wurde die Pat. auf 25 mg Fluphenazindecanoat als Langzeitneuroleptikum und 80 mg Pipamperone als Nachtmedikation eingestellt. Sie lockerte danach affektiv etwas auf, war weniger maniriert und im Gedankengang geordneter. Aktuelle Wahnideen waren nicht mehr festzustellen, Krankheitseinsicht stellte sich jedoch nicht ein. Auch bezüglich der Diätvorschriften wegen des hier diagnostizierten Diabetes mellitus verhielt sich die Kranke völlig kritiklos. Insgesamt mußte eine deutliche schizophrene Minussymptomatik konstatiert werden, als die Pat. am 11. 10. 75 mäßig gebessert in Fürsorge des Ehemanns entlassen wurde.

Fall 30: Margarete B., 40 J., gesch., Rentnerin. Diagnose: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Manifestationsalter: 25 J. Wiederaufnahme am 5. 7. 75, Entlassung am 11. 12. 75.

Die Pat. war mit 25 J. erstmals an einer akuten paranoiden Psychose erkrankt. Schon nach der ersten stationären Behandlung wurden Defektsymptome diagnostiziert. Nach weiteren Krankheitsschüben wurde bereits 1967 von einer Chronifizierung der Prozeßpsychose und von einem schweren Persönlichkeitsabbau gesprochen. In der Folge wurde die Pat. berentet und ihre Ehe wurde geschieden. Sie war dann fünf Jahre in unserer Klinik, bevor sie 1972 in ein Pflegeheim verlegt werden konnte. Dort war es zuletzt zu einer Reexazerbation des Krankheitsbildes gekommen. Bei der Klinikaufnahme war die Pat. ausreichend orientiert, depressiv, ängstlich, mißtrauisch, gespannt und ratlos. Sie war schwerbesinnlich, der Gedankengang zähflüssig und verworren, zeitweise kam es zu Sperrungen. Die Pat. stand unter dem Einfluß von paranoiden Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen sowie von akustischen Halluzinationen. Im behandlungsfreien Intervall

wurde eine schwere Schlafstörung deutlich, die den Einsatz eines Hypnotikums erforderlich machte. Die sehr adipöse Pat. lief anfänglich unruhig auf dem Stationsflur umher und war gequält von ihren wahnhaften Befürchtungen. Unter der einschleichenden Therapie mit dem Prüfpräparat kam es zunächst zu einer gewissen Dämpfung der gespannten Erregung, die Pat. wirkte vorübergehend benommen und klagte über Tagesmüdigkeit. Die Sedierung hielt jedoch trotz steigender Dosis nicht an. Die Pat. meinte immer häufiger, die Stimme ihres Sohnes zu hören; ihre ängstliche Unruhe und Erregung nahmen wieder zu. Teilweise war sie negativistisch und gesperrt und in ihrer Getriebenheit keiner Ansprache zugänglich. Es traten vorübergehend auch optische Trugwahrnehmungen und völlig dissonante inadäquate Affektäußerungen auf. Der Schlaf blieb erheblich gestört, weshalb wir uns bei dieser Pat. entschlossen, ab dem 13. Behandlungstag zusätzlich 100 mg des Prüfpräparats zur Nacht zu verabreichen. Der Erfolg dieser Maßnahme war gering, die Pat. benötigte weiterhin ein Hypnotikum. Obgleich die neuroleptische Schwelle in der Handschrift am 14. Behandlungstag mit einer Dosis von 1050 mg überschritten wurde, besserten sich weder die paranoid-halluzinatorischen Symptome noch die Störungen des formalen Gedankengangs, des Antriebs und der Affektivität. Als Nebenwirkungen beklagte die Pat. u.a. Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit und Herzklopfen. Das Ausmaß der ängstlichen Unruhe wechselte zwar tageweise, die vorgealterte Pat. wirkte jedoch durchweg trotz ihrer Persönlichkeitsnivellierung subjektiv sehr gequält. Nach 23 Behandlungstagen entschlossen wir uns deshalb, die Prüfung wegen fehlenden Therapieeffekts abzubrechen und die Kranke auf Haloperidol umzustellen. Bei einer Tagesdosis von 12 mg erweiterte sich zunächst die Handschrift wieder; das psychopathologische Bild blieb unverändert. Nachdem die neuroleptische Schwelle erneut überschritten war, kam

es etwa zwei Wochen nach der Umstellung doch zu einer deutlichen Besserung der produktiven Symptome, wenngleich Krankheitseinsicht und -kritik gering blieben. Die Pat. äußerte sich zur Behandlung wie folgt: "Die Tropfen vertrage ich besser. Die Tabletten muß ich nicht so gut vertragen haben." Die Pat. wurde später auf ein Langzeitneuroleptikum (Fluspirilene) eingestellt und hielt sich noch über Monate in einem ausreichend remittierten Zustand auf einer Wohnstation der Klinik auf. Trotz ausgeprägter Minussymptomatik konnte sie dort arbeitstherapeutisch eingesetzt werden. Am 11. 12. 75 wurde Frau B. in ihr Altenheim zurückverlegt.

VI. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG

A. Verlauf der Prüfung

1. Die Patienten

a. Zwischen Oktober 1974 und Juli 1975 wurden 30 weibliche Patienten einer geschlossenen Aufnahmestation der Pfalzklinik Landeck in die Prüfung aufgenommen. Es handelte sich dabei um acht Neuzugänge und 22 Wiederaufnahmen.
b. Das Alter der Patienten streute von 23 bis 63 Jahre; das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 43,43 Jahre.
c. 17 Patientinnen waren verheiratet, sechs waren ledig, fünf geschieden und zwei verwitwet.
d. Acht der 30 Patientinnen standen in einem entlohnten Arbeitsverhältnis, z.B. als Verkäuferin, Büroangestellte, Lehrerin, Stationshilfe, Stepperin, Laborantin oder Arbeiterin. Acht weitere Patientinnen waren berentet, 13 nannten als Beruf Hausfrau und eine machte keine Berufsangabe.
e. Diagnostisch handelte es sich überwiegend (26 Fälle) um akute Schübe bzw. Exazerbationen paranoider schizophrener Psychosen (ICD 295.3). Vier Patienten wurden als paranoid-halluzinatorische Involutionspsychosen (ICD 297.3) diagnostiziert.
Bei drei Kranken lag daneben eine leicht- bzw. mäßiggradige Minderbegabung vor; alle Patienten waren lese- und schreibfähig.
f. In fünf Fällen handelte es sich um die Erstmanifestation einer Psychose. Bei 22 Patienten zeigte die Krankheit einen schubweisen Verlauf, worunter acht Fälle mit einem bereits mehr oder weniger deutlichen Persönlichkeitsabbau (Defekt- oder Minussymptomatik) waren. Drei Frauen kamen in die Klinik wegen der Exazerbation einer primär oder sekundär chronisch verlaufenden Schizophrenie.
g. Das Alter bei Erstmanifestation der Psychose lag bei den verschiedenen Patienten zwischen 17 und 55 Jahren, im

Mittel bei 32,87 Jahren. Die Verlaufsdauer betrug zwischen einer Woche und maximal 33 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer ermittelten wir aus 30 Fällen mit 10,56 Jahren.

h. Die wiederaufgenommenen Patientinnen hatten zwischen einer und neun frühere psychiatrische Hospitalisierungen hinter sich; eine Kranke war bereits zum 20. Mal in der Klinik.

i. Die Einzelheiten der anamnestischen Befunddokumentation sind den folgenden Tabellen Nr. 4 bis 6 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 4

Fall Nr.	Größe in cm	Gewicht in kg	Beruf	Familienstand
1	164	65	Rentnerin	verheiratet
2	150	75	Hausfrau	geschieden
3	157	54	Lehrerin	ledig
4	147	48,5	Rentnerin	ledig
5	169	79	ohne	geschieden
6	166	53	Büroangestellte	verheiratet
7	158	70	Hausfrau	verheiratet
8	167	67	Hausfrau	verheiratet
9	165	65	Rentnerin	ledig
10	156	89	Hausfrau	verheiratet
11	167	68	Hausfrau	verheiratet
12	160	60	Stationshilfe	ledig
13	154	80	Hausfrau	verwitwet
14	164	63,5	Hausfrau	verheiratet
15	157	78	Verkäuferin	ledig
16	162	68	Arbeiterin	verheiratet
17	166	75	Hausfrau	verheiratet
18	165	65	Rentnerin	ledig
19	156	51,5	Rentnerin	geschieden
20	169	70	Hausfrau	verheiratet
21	163	83	Stepperin	verheiratet
22	159	41	Hausfrau	verheiratet
23	170	80	Hausfrau	verheiratet
24	159	68	Rentnerin	geschieden
25	162	77,5	Hausfrau	verheiratet
26	157	77,5	Rentnerin	verwitwet
27	163	70	Hausfrau	verheiratet
28	166	77	Verkäuferin	verheiratet
29	178	78	Laborantin	verheiratet
30	167	117	Rentnerin	geschieden
S =	4863	2113,5		
$\frac{S}{30}$ =	162,1	70,45		

Tabelle Nr. 5

Fall Nr.	Lebens-alter	Alter bei Erstmani-festation	Verlaufsdauer in Jahren	Frühere psy-chiatr. Hospi-talisierungen
1	35	34	1,5	1
2	53	51	1,5	0
3	32	23	9	0
4	52	52	(1 Woche)	0
5	23	22	1	2
6	31	17	14	2
7	63	30	33	3
8	42	36	6	0
9	56	29	27	2
10	52	35	17	5
11	51	38	13	3
12	55	55	(1 Woche)	0
13	50	44	6	4
14	44	32	12	0
15	52	51	(4 Monate)	0
16	53	45	8	3
17	39	35	4	4
18	41	23	18	5
19	49	31	18	5
20	25	25	(9 Monate)	2
21	31	20	11	4
22	30	29	(7 Monate)	0
23	49	38	11	2
24	47	27	20	9
25	46	25	21	19
26	53	43	10	5
27	44	19	25	5
28	35	27	8	2
29	30	25	5	3
30	40	25	15	5
S =	1303	986	316,71	95
$\frac{S}{30} =$	43,43	32,87	10,56	3,17

Tabelle Nr. 6

Diagnose bzw. Verlaufsform	Fälle	n
Paranoide Schizophrenie (ICD 295.3)	1/3/5/6/7/8/9/10/11/13/ 14/16/17/18/19/20/21/22/ 23/24/25/26/27/28/29/30	26
Paranoide Involutionspsychose (ICD 297.3)	2/4/12/15	4
Oligophrenie (ICD 310 - 311)	1/5/26	3
Ersterkrankung	2/4/12/15/22	5
Schubweiser Verlauf	1/5/6/7/8/10/11/13/14/ 16/18/20/28/29	14
Schubweiser Verlauf mit Defektsymptomen	9/17/21/23/24/25/26/27	8
Exazerbation bei chronischem Verlauf	3/19/30	3

2. Dosierung und Prüfungsdauer

a. Das neuroleptikafreie Intervall zur Gewinnung der Leerschriften betrug zwischen drei und maximal sieben Tagen. Im Durchschnitt der 30 Fälle belief sich die Dauer der Wash out-Phase auf 3,87 Tage.
b. Als initiale Tagesdosis wurden bei fünf Patienten 150 mg, bei 25 Patienten hingegen 300 mg zur Anwendung gebracht.
c. Die durchschnittliche Tagesdosis aus insgesamt 989 Behandlungstagen von 30 Patienten errechnet sich auf 1002,7 mg.
d. Die jeweiligen höchsten Tagesdosen richteten sich nach dem individuellen Prüfungsverlauf und lagen im Minimum bei 700 mg, im Maximum bei 2400 mg. Die vorgesehene Höchstdosis von 2000 mg wurde sechsmal erreicht und zweimal über-

schritten. Der Mittelwert der Höchstdosen aus 30 Fäälen betrug 1675 mg/die.

e. Aufgrund des Prüfungsdesigns entsprach die individuelle Höchstdosierung mit wenigen Ausnahmen (Fälle 6, 21, 23, 29) auch der Schlußdosierung bei der Beendigung bzw. dem Abbruch der Prüfung.

f. Die Prüfungsdauer, d.h. die Zeit, über die die Patienten mit der Prüfsubstanz behandelt wurden, betrug im Durchschnitt 33 Tage. Die kürzeste Behandlungsdauer hatte Fall 23 mit 10 Tagen. Er gehört zu der Gruppe von 10 Patientinnen (Fälle 5, 6, 8, 9, 20, 21, 23, 25, 27, 30), die wegen unzureichender antipsychotischer Wirkung vorzeitig aus dem Versuch genommen werden mußten. Auch bei den Fällen 14 und 15 wurde wegen drängenden Entlassungswunsches bzw. wegen aufgetretener erheblicher Nebenwirkungen die vorgesehene Mindestprüfdauer von vier Wochen nicht erreicht. Vier Patienten wurden einige Tage länger als sechs Wochen behandelt; die längste Prüfungsdauer hatte Fall 3 mit 49 Tagen.

g. In den nachstehenden Tabellen Nr. 7 und 8 sind die genannten Daten zusammengefaßt:

Tabelle Nr. 7

Fall Nr.	med.-freie Tage	Anfangs-dosis in mg	Durchschn.-dosis in mg
1	5	150	1201
2	4	150	1275
3	4	150	1074
4	3	300	1237
5	5	300	900
6	4	300	676
7	7	300	965
8	4	300	639
9	4	300	1100
10	4	300	1125
11	3	300	1150
12	3	300	1050
13	5	300	1075
14	3	300	925
15	3	300	923
16	3	300	1105
17	3	300	1201
18	4	300	1121
19	4	300	1200
20	3	150	450
21	3	300	980
22	3	300	904
23	4	300	500
24	4	300	1339
25	4	300	850
26	6	300	1233
27	5	300	983
28	3	300	1145
29	3	150	857
30	3	300	898
S/n	116/30		30081/30
$\bar{x}$ =	3,87		1002,7

Tabelle Nr. 8

Fall Nr.	höchste Tagesdosis in mg	am x. Beh.-tag	Schluß-dosierung in mg	Prüf.-dauer in Tag.
1	2000	38	2000	44
2	2400	46	2400	46
3	2000	48	2000	49
4	2000	35	2000	39
5	1500	25	1500	25
6	1050	16	700	17
7	1900	42	1900	42
8	1000	14	1000	14
9	1900	33	1900	33
10	1950	34	1950	34
11	2000	35	2000	35
12	1800	31	1800	31
13	1850	32	1850	32
14	1550	26	1550	26
15	1500	25	1500	26
16	1500	30	1500	41
17	2000	41	2000	41
18	1800	36	1800	42
19	2100	37	2100	37
20	1200	11	1200	11
21	1700	29	1200	32
22	1350	41	1350	41
23	700	9	500	10
24	2000	35	2000	45
25	1400	23	1400	23
26	1800	31	1800	41
27	1500	25	1500	29
28	1800	40	1800	40
29	1500	28	1000	40
30	1500	23	1500	23
S/n	50250/30			989/30
$\bar{x}$ =	1675			32,97

B. Neuroleptische Schwelle und neuroleptische Potenz

1. Durch Ausmessung nach der beschriebenen Methodik war bei 27 der 30 Probandinnen eine feinmotorische Hypokinese in der Handschrift nachzuweisen. Drei Patientinnen mußten wegen der Schwere ihrer Erkrankung bei fehlendem therapeutischen Erfolg aus dem Versuch genommen werden, bevor eine Schriftveränderung aufgetreten war. Dies geschah bei Fall 8 am 14. Behandlungstag und einer Tagesdosis von 1000 mg, bei Fall 23 am 10. Tag der Prüfung und einer Höchstdosis von 700 mg sowie bei Fall 25 nach 23 Behandlungstagen und maximal 1400 mg/die.
2. Die neuroleptische Schwelle wurde bei den Fällen 6, 15 und 24 bereits am 4. Behandlungstag überschritten, bei Fall 10 hingegen erst am 25. Tag. Im Mittel aus 27 Fällen erfolgte die Schwellenüberschreitung nach 13,3 Behandlungstagen (Standardabweichung s = 5,99).
3. Die Schwellendosen lagen im Bereich zwischen 400 mg (Fall 1) und 1500 mg/die (Fall 10). Der häufigste Wert war die Dosis 850 mg/die mit fünf Nennungen. Das arithmetische Mittel aus 27 Fällen betrug 866,67 mg/die (Standardabweichung s = 306,97). Aus der Verteilungskurve ist zu ersehen, daß Fall 10 mit der sehr hohen Schwellendosis von 1500 mg als einziger jenseits des 2s-Normbereichs liegt. 16 Fälle, d.h. 59,3 %, verteilen sich im 1s-Normbereich zwischen 559,70 mg/die und 1173,64 mg/die. Die niedrigste und die höchste Schwellendosis unterscheiden sich um den Faktor 3,75.
4. Setzt man die absoluten Schwellendosen in Relation zum Körpergewicht der Patientinnen, ergibt sich folgende statistische Verteilung: es errechnen sich Werte zwischen 5,77 mg/kg (Fall 15) und 21,95 mg/kg (Fall 22) als Schwellendosierungen. Das arithmetische Mittel aus 27 Fällen beträgt 12,68 mg/kg (Standardabweichung s = 4,48). Auch hier liegt mit Fall 22 nur ein einziger Wert außerhalb des 2s-Normbereichs. 17 Fälle, d.h. 63 %, siedeln

sich im 1s-Normbereich zwischen 8,2 mg/kg und 17,16 mg/kg an.
Der niedrigste und der höchste Wert unterscheiden sich um den Faktor 3,8.
5. Die Bestimmung der neuroleptischen Potenz des Präparats geschieht durch Einordnung in die von HAASE entwickelte Klassifikation der Neuroleptika. Die durchschnittliche Schwellendosis von 866,67 mg/die weist unsere Prüfsubstanz als Medikament von sehr schwacher neuroleptischer Potenz aus, entsprechend etwa einem Drittel der neuroleptischen Potenz von Chlorpromazin als Bezugsgröße.
6. Schweregrad 2 der Handschriftveränderung wurde bei 23 Probandinnen registriert. Die Tagesdosen, bei denen diese weitere Einengung sichtbar wurde, schwankten zwischen 500 mg und 2000 mg. Das arithmetische Mittel aus 23 Fällen lag bei 1297,83 mg/die (Standardabweichung s = 335,73) und damit 431,16 mg über der durchschnittlichen neuroleptischen Schwellendosis des Präparats.
15 Werte, d.h. 65,2 %, liegen in 1s-Normbereich zwischen 962,1 mg/die und 1633,56 mg/die, die beiden genannten Extremwerte (Fall 24, bzw. Fall 3) fallen aus dem 2s-Normbereich heraus.
7. Bezogen auf das Körpergewicht der Patienten errechnen sich 19,69 mg/kg als Mittelwert aus 23 Fällen, bei denen Grad 2 der Handschriftveränderung auftrat.
8. Fall 24 erreichte bereits am 5. Behandlungstag Grad 2 der Handschrifteinengung, bei Fall 3 dauerte es bis zum 48. Behandlungstag. Das arithmetische Mittel aus 23 Fällen betrug 22,3 Tage. Zwischen Grad 1 und Grad 2 der Schriftveränderung lag ein zeitlicher Abstand von durchschnittlich 8,9 Behandlungstagen (bei Fall 24 nur ein Tag, bei Fall 3 hingegen 35 Tage).
9. Den Grad 3 der Handschriftveränderung erreichten lediglich drei Patientinnen, nämlich Fall 16 am 39. Behandlungstag mit 1500 mg/die (= 22,06 mg/kg), Fall 22 am 39. Be-

handlungstag mit 1250 mg/die (= 30,49 mg/kg) sowie Fall 28 mit einer Tagesdosis von 1800 mg (= 23,38 mg/kg) am 40. Behandlungstag.

10. Die Ergebnisse dieses Abschnitts sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt:

Tabelle Nr. 9

Fall Nr.	neurolept. Schwelle mg/die	Beh.tag	GHV 2 mg/die	Tag	GHV 3 mg/die	Tag
1	400	6	750	13	-	-
2	850	15	-	-	-	-
3	750	13	2000	48	-	-
4	850	12	1300	21	-	-
5	900	13	1100	17	-	-
6	450	4	-	-	-	-
7	850	20	950	23	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	1100	17	1650	28	-	-
10	1500	25	1650	28	-	-
11	650	8	1400	23	-	-
12	850	12	1250	20	-	-
13	1200	19	-	-	-	-
14	1100	17	1400	23	-	-
15	450	4	1200	19	-	-
16	1200	19	1300	22	1500	39
17	1150	18	1800	37	-	-
18	850	17	1350	27	-	-
19	750	10	1450	24	-	-
20	450	7	1200	11	-	-
21	550	6	1000	15	-	-
22	900	13	1050	16	1250	39
23	-	-	-	-	-	-
24	450	4	500	5	-	-
25	-	-	-	-	-	-
26	1400	23	1650	28	-	-
27	700	9	1100	17	-	-
28	1300	21	1400	23	1800	40
29	750	13	1400	26	-	-
30	1050	14	-	-	-	-
S/n	23400/27	359/27	29850/23	514/23	4550/3	118/3
$\bar{x}$ =	866,67	13,3	1297,83	22,3	1516,7	39,3
s =	306,97	5,99	335,73	8,78		

Tabelle Nr. 10

Fall Nr.	Körpergewicht kg	neurolept. Schwelle mg/kg/die	GHV 2 mg/kg	GHV 3 mg/kg
1	65	6,15	11,54	-
2	75	11,33	-	-
3	54	13,89	37,04	-
4	48,5	17,53	26,80	-
5	79	11,39	13,92	-
6	53	8,49	-	-
7	70	12,14	13,57	-
9	65	16,92	25,38	-
10	89	16,85	18,54	-
11	68	9,56	20,59	-
12	60	14,17	20,83	-
13	80	15	-	-
14	63,5	17,32	22,04	-
15	78	5,77	15,38	-
16	68	17,65	19,11	22,06
17	75	15,33	24	-
18	65	13,08	20,76	-
19	51,5	14,56	28,16	-
20	70	6,43	17,14	-
21	83	6,63	12,05	-
22	41	21,95	25,61	30,49
24	68	6,62	7,35	-
26	77,5	18,06	21,29	-
27	70	10	15,71	-
28	77	16,88	18,18	23,38
29	78	9,62	17,95	-
30	117	8,97	-	-
S/n		342,29/27	452,94/23	75,93/3
$\bar{x}$ =		12,68	19,69	25,31
s =		4,48		

C. Grobmotorische Symptomatik und therapeutische Breite

1. Grobmotorische extrapyramidale Begleitwirkungen wurden bei insgesamt 13 Patientinnen registriert. Sie waren in der Mehrzahl der Fälle nur leichtgradig ausgeprägt und für die Kranken subjektiv noch tolerabel. Bei stärkerer Beeinträchtigung wurde entweder die Dosis reduziert oder die Prüfung beendet. Die Überdosierungssymptome traten ausnahmslos erst bei Tagesdosen oberhalb von 1000 mg auf. Auf der Basis der 13 Fälle ergibt sich als arithmetisches Mittel eine Dosis von 1534,61 mg/die, die nach durchschnittlich 27,5 Behandlungstagen zum Auftreten grobmotorischer Begleitwirkungen führte.
2. Unter Berücksichtigung des Körpergewichts der Patienten zeigte Fall 15 schon bei 13,46 mg/kg ein Überdosierungssymptom, Fall 19 hingegen erst bei 38,83 mg/kg. Als Mittel aus 13 Fällen errechnen sich 23,95 mg/kg.
3. Bei drei Patientinnen wurden leichtgradige hypokinetische Bewegungseinschränkungen beobachtet. Diese wurden bei den Fällen 1 und 2 durch Tagesdosen von 2000 bzw. 2200 mg ausgelöst, bei Fall 7 hingegen bereits durch 1050 mg/die der Prüfsubstanz. Bei Fall 2 rief die hier verabreichte Tageshöchstdosis von 2400 mg eine Hypokinese 2. Grades hervor.
Ein leichtgradiger Rigor der Armmuskulatur wurde bei den Fällen 4, 11, 22 und 29 festgestellt. Die jeweiligen Tagesdosen betrugen 1650 mg, 1400 mg, 1150 mg bzw. 1450 mg. Bei Fall 7 gesellte sich zu der Hypokinese ab der Tagesdosis von 1300 mg ein Parkinsontremor 1. Grades.
Als häufigste extrapyramidale Störung erwies sich die Akathisie. Bei den Fällen 3, 10, 15, 17, 19, 20 und 29 kam es zum Auftreten einer leichtgradigen Sitzunruhe, wobei die jeweiligen Tagesdosen 1050 mg, 1850 mg, 1050 mg, 1950 mg, 2000 mg, 1200 mg bzw. 1400 mg betrugen. Bei einer Patientin (Fall 15) intensivierte sich diese Begleitwirkung zu einer Akathisie 2. Grades bei einer Tagesdosis von 1500 mg.

Bei Fall 3 war die Sitzunruhe von Beginn an mittelstark, dafür aber nur passager.
Zu einer dyskinetischen Reaktion kam es lediglich einmal bei Fall 20. Es handelte sich um einen Blickkrampf. Bei dieser Patientin war die Tagesdosis von 600 auf 1200 mg verdoppelt worden.
4. Wegen dieses Dosierungssprungs kann Fall 20 nicht zur Errechnung der neuroleptisch-therapeutischen Breite nach HAASE herangezogen werden. Die Auswertung erfolgt deshalb auf der Basis der restlichen zwölf Fälle, bei denen grobmotorische extrapyramidale Begleitwirkungen beobachtet wurden.
Die neuroleptisch-therapeutische Breite ist die Differenz zwischen der Tagesdosis, die grobmotorische Symptome ausgelöst, und der jeweiligen neuroleptischen Schwellendosis. Diese Differenz betrug bei unserem Prüfpräparat im Minimum 200 mg (Fall 7) und im Maximum 1600 mg (Fall 1). Das arithmetische Mittel aus zwölf Werten ergab 741,7 mg.
5. Die genannten Daten sind in der folgenden Tabelle Nr. 11 zusammengefaßt:

Tabelle Nr. 11

Fall Nr.	grobmotorische EPS					neurolep. Schwelle	neurolep.-therapeut. Breite
	Art (+)	Schw. grad	Beh. tag	Dosis mg/kg	Dosis mg/die	mg/die	mg
1	H	1	41	30,77	2000	400	1600
2	H	1	42	29,33	2200	850	1350
	(H	2	46	32	2400)		
3	A	2	21	19,44	1050	750	300
4	R	1	28	34,02	1650	850	800
7	H	1	25	15	1050	850	200
	(T	1	30	18,57	1300)		
10	A	1	32	20,79	1850	1500	350
11	R	1	23	20,59	1400	650	750
15	A	1	16	13,46	1050	450	600
	(A	2	25	19,23	1500)		
17	A	1	40	26	1950	1150	800
19	A	1	35	38,83	2000	750	1250
20	D	2	11	17,14	1200	450	
	(A	1	11	17,14	1200)		
22	R	1	18	28,05	1150	900	250
29	A	1	26	17,95	1400	750	650
	(R	1	27	18,59	1450)		
$\frac{S}{n}$ =			$\frac{358}{13}$	$\frac{311,37}{13}$	$\frac{19950}{13}$		$\frac{8900}{12}$
$\bar{x}$ =			27,5	23,95	1534,61		741,66

(+) = H = Hypokinese
R = Rigor
T = Tremor
A = Akathisie
D = Dyskinesie

D. Antipsychotische Wirkung

1. Bei zehn Patientinnen, d.h. einem Drittel aller Probanden, mußte die Prüfung aufgrund ungenügender Wirksamkeit des Präparats bzw. eintretender Zustandsverschlechterung vorzeitig abgebrochen werden. Bei den Fällen 2 und 19 wurde trotz sechswöchiger Behandlung ebenfalls keine wesentliche Besserung der produktiv-psychotischen Symptomatik beobachtet. Zusätzlich ist Fall 14 in Abzug zu bringen, bei dem bereits während der behandlungsfreien Tage eine weitgehende Remission der Psychose eintrat.
Somit konnte nur bei 17 von 30 Patientinnen (56,7 %) ein deutlicher und anhaltender antipsychotischer Effekt unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat registriert werden, d.h. die Rückbildung aller Hauptzielsymptome um zumindest zwei Wertungsgrade.
2. Die niedrigste Prüfdosis, mit der eine antipsychotische Wirkung erzielt werden konnte, waren 400 mg am 6. Behandlungstag bei Fall 29. Mit 1500 mg am 25. bzw. 26. Prüfungstag benötigten die Fälle 11 und 28 die größte Wirkstoffmenge, bis ein Behandlungserfolg registriert werden konnte. Bei Fall 22 stellte sich der Therapieerfolg erst am 34. Behandlungstag ein, wobei die absolute Tagesdosis zu diesem Zeitpunkt nur 1000 mg betrug, der auf das Gewicht bezogene relative Wert mit 24,39 mg/kg jedoch der höchste war. Auf der Basis von 17 Fällen, deren Daten in der Tabelle Nr. 11 zusammengefaßt sind, errechnet sich eine mittlere therapeutisch wirksame Dosis von 991,18 mg/die (Standardabweichung s = 336,45). Das arithmetische Mittel der auf das Körpergewicht bezogenen effektiven Dosen beträgt 15,16 mg/kg (Standardabweichung s = 6,14).
3. Die mittlere Behandlungsdauer bis zum Eintritt der antipsychotischen Wirkung betrug 17,9 Tage.
Rechnet man die behandlungsfreien Tage hinzu und klammert die eine Remission durch den Milieueffekt aus, so zeigte sich der früheste Therapieerfolg unter dem Versuchspräparat

nach neun Verweiltagen in der Klinik (Fall 29). Die Fälle 3, 7 und 22 benötigten hingegen jeweils 37 Verweiltage. Als Mittel aus 17 Fällen errechnen sich 21,8 Aufenthaltstage bis zum Eintreten des Behandlungserfolgs. Nach dreiwöchiger Hospitalisierung war nur bei 10 von 30 Patientinnen eine befriedigende Remission der Psychose erzielt worden.

4. Setzen wir das Deutlichwerden der antipsychotischen Wirkung in Bezug zur neuroleptischen Schwelle, so können wir die 17 Fälle in drei Gruppen einteilen:

Fünf Patienten zeigten eine Rückbildung der psychotischen Symptomatik bereits vor dem Überschreiten der neuroleptischen Schwelle. Die zeitliche Distanz zur Schwellenüberschreitung war sogar relativ groß (Fall 10: - 6 Tage, Fall 13: - 10 Tage, Fall 16: - 8 Tage, Fall 26: - 5 Tage, Fall 29: - 7 Tage). Die Schwellendosen lagen bei diesen fünf Fällen mit einem Mittel von 1210 mg/die sehr hoch, während die Tagesdosen, bei denen die Besserung konstatiert wurde, mit einem Mittel von 750 mg deutlich unter dem generellen Durchschnitt lagen.

Bei sechs Patientinnen trat die antipsychotische Wirkung in eindeutigem Zusammenhang mit der neuroleptischen Schwelle ein, d.h. innerhalb von sechs Tagen nach Erkennbarwerden der feinmotorischen Hypokinese (Fall 1: + 2 Tage, Fall 4: + 6 Tage, Fall 12: + 2 Tage, Fall 17: + 5 Tage, Fall 18: + 1 Tag, Fall 28: + 5 Tage). Die arithmetischen Mittel der Schwellendosen und der therapeutisch wirksamen Dosen lagen bei diesen sechs Fällen mit 900 mg/die bzw. 1066,7 mg/die nur geringfügig oberhalb der jeweiligen Durchschnittswerte aus 17 Fällen.

Bei den restlichen sechs Patienten wurde eine wesentliche Besserung erst längere Zeit nach dem Überschreiten der neuroleptischen Schwelle festgestellt (Fall 3: + 20 Tage, Fall 7: + 10 Tage, Fall 11: + 17 Tage, Fall 15: + 7 Tage, Fall 22: + 21 Tage, Fall 24: + 8 Tage). Mit einem Mittel

von 675 mg/die lagen die Schwellendosen bei diesen sechs Fällen sehr niedrig, während die Tagesdosen, die einen Therapieerfolg zeitigten, mit einem Mittel von 1116,7 mg über dem Durchschnittswert aus 17 Fällen lagen.

5. Die Einzelheiten sind in der nachfolgenden Tabelle Nr. 12 aufgeführt:

Tabelle Nr. 12

Fall Nr.	Antipsychotische Wirkung				Bezug zur Schwelle +/- Tage	neurol. Schwelle mg/die
	mg/die	mg/kg	Beh. tag	Verweil -tag		
1	500	7,69	8	13	+ 2	400
3	1250	23,15	33	37	+ 20	750
4	1150	23,71	18	21	+ 6	850
7	1300	18,57	30	37	+ 10	850
10	1200	13,48	19	23	- 6	1500
11	1500	22,06	25	28	+ 17	650
12	950	15,83	14	17	+ 2	850
13	700	8,75	9	14	- 10	1200
15	800	10,26	11	14	+ 7	450
16	800	11,76	11	14	- 8	1200
17	1400	18,67	23	26	+ 5	1150
18	900	13,85	18	22	+ 1	850
22	1000	24,39	34	37	+ 21	900
24	850	12,50	12	16	+ 8	450
26	650	8,39	8	14	- 15	1400
28	1500	19,48	26	29	+ 5	1300
29	400	5,13	6	9	- 7	750
$\frac{S}{n}$	$\frac{16850}{17}$	$\frac{257,67}{17}$	$\frac{305}{17}$	$\frac{371}{17}$		
$\bar{x}$ =	991,18	15,16	17,9	21,8		
s =	336,45	6,14				

E. Sedierung und Schlafverhalten

1. Die sedierende Wirkung der Prüfsubstanz wurde an der Reduzierung der affektiven Erregung und an der Dämpfung des psychomotorischen Aktivitätsgrads gemessen.
Vor Behandlungsbeginn lag der Ausgangswert im Bereich der affektiven Befindlichkeit bei allen 30 Patientinnen oberhalb der Norm. In sechs Fällen war die Erregung hochgradig (Intensitätsgrad + 3), in 16 Fällen war die affektive Störung mittelgradig (+ 2) und in acht Fällen leichtgradig (+ 1). Eine Reduzierung um mindestens einen Intensitätsgrad wurde in der ersten Behandlungswoche bei 21 der 30 Patienten registriert. Eine völlige Stabilisierung (affektive Störung bleibend = 0) gelang in diesem Zeitraum jedoch nur bei zwei Kranken (Fälle 17 und 26). Auch nach drei Behandlungswochen war dies erst bei neun Patientinnen gelungen. Unter diesen befand sich nur eine Patientin, welche zunächst hochgradig erregt gewesen war (Fall 16).
Die zehn Probanden, die wegen Therapieresistenz oder Verschlechterung vorzeitig aus der Prüfung genommen werden mußten, hatten durchweg hohe Ausgangs- und Endwerte im Bereich der affektiven Störungen. Aber auch bei einigen ansonsten gebesserten Fällen kam es bei höheren Dosen des Prüfpräparats zum Wiederauftreten von Unruhe und Gespanntheit, worauf in der Diskussion noch eingegangen wird.
2. Der psychomotorische Aktivitätsgrad (PMAG) lag vor Prüfungsbeginn bei 18 von 30 Patienten oberhalb der Norm. Er wurde in zwölf Fällen mit + 1, in sechs Fällen mit + 2 bewertet. Bei zwölf Patientinnen normalisierte sich der PMAG innerhalb der ersten Behandlungswoche. Dieser Sedierungseffekt hielt jedoch nur bei Fall 16 an, die anderen elf Patienten wurden im weiteren Verlauf kurz- oder längerfristig wieder psychomotorisch auffällig. Auch fünf weitere Probandinnen, die zunächst einen normalen PMAG boten, sowie die eine Patientin (Fall 10), die anfäng-

lich psychomotorisch eher gehemmt war, zeigten erst im späteren Prüfungsverlauf eine gesteigerte psychomotorische Aktivität. Eine anhaltende Stabilisierung des psychomotorischen Aktivitätsgrads war nach drei Behandlungswochen lediglich bei neun Patientinnen gelungen.

3. 28 von 30 Patientinnen äußerten, daß sie eine Tagesmüdigkeit bzw. Mattigkeit unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat verspürten. Nur von den beiden Probandinnen mit den Fallnummern 23 und 27 wurde dies nicht beschrieben. Bei den Fällen 10 und 25 war bereits im medikamentenfreien Intervall Müdigkeit und Abgeschlagenheit angegeben worden, sodaß das Fortbestehen dieser Beschwerden während der Prüfung nicht sicher der Versuchssubstanz zugeschrieben werden kann.

21 der verbleibenden 26 Patienten bemerkten schon in der ersten Behandlungswoche diesen subjektiven Sedierungseffekt; darunter befanden sich acht Kranke, die bereits bei niedrigen Tagesdosen des Versuchspräparats stärkere Müdigkeit und Mattigkeit angaben. Im Mittel aus 26 Fällen wurde am 5. Behandlungstag bzw. bei einer Tagesdosis von 471,2 mg eine leichte Tagesmüdigkeit erstmals empfunden. Eine deutlichere, d.h. mittelgradige Sedierung wurde von 20 Probanden bemerkt. Dies geschah im Durchschnitt nach 12,25 Behandlungstagen und einer mittleren Tagesdosis von 817,5 mg.

Starke Müdigkeit, Benommenheit oder unangenehme Gliederschwere wurde von fünf Patienten beschrieben. Diese Phänomene traten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 23,8 Tagen bzw. einer durchschnittlichen Dosis von 1120 mg/die auf.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen nahmen die Klagen über Müdigkeit und Mattigkeit mit steigender Dosierung zu. Lediglich bei den Fällen 9, 20 und 30 waren die Angaben wechselhaft, während sich bei Fall 28 die Tagesmüdigkeit vorwiegend auf die ersten beiden Behandlungswochen be-

schränkte. Von 16 der 17 Patientinnen, bei denen unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat eine antipsychotische Wirkung erzielt werden konnte, war vor diesem Zeitpunkt Tagesmüdigkeit angegeben worden. Es handelte sich in sechs Fällen um leichte, in sechs Fällen um deutliche und in vier weiteren Fällen um starke Müdigkeit.

4. Initial fanden wir bei 24 der 30 Patientinnen Störungen des Nachtschlafs. 22 von ihnen mußten bereits in der Wash out-Phase ein Hypnotikum erhalten. Unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat besserten sich die Ein- oder Durchschlafstörungen bei sieben Patienten dauerhaft. Bei elf weiteren Frauen blieben die Schlafstörungen im wesentlichen unbeeinflußt. Bei sechs Patientinnen kam es hingegen im Verlauf der Prüfung zu einer Verschlechterung des Schlafvermögens und bei Fall 14 trat eine Schlafstörung überhaupt erst nach dem 18. Behandlungstag auf.
Bei 22 Patientinnen mußte während der klinischen Prüfung vorübergehend oder dauerhaft das im Versuchsplan vorgesehene Schlafmittel, ein barbitursäurehaltiges Präparat, als Zusatzmedikation verordnet werden.
Bei zwei Probanden wurde auch ein Teil der jeweiligen Prüfdosis zur Nacht verabreicht. Während bei Fall 29 200 mg der Versuchssubstanz als Nachtmedikation eine Besserung des Schlafvermögens bewirkten, erbrachten bei Fall 30 100 mg zusätzlich zur Nacht gegeben keine Beeinflussung der Schlafstörung.

5. Die Angaben zur Sedierung und zum Schlafverhalten sind in den folgenden Tabellen Nr. 13 bis Nr. 15 zusammengefaßt:
(A = Prüfungsabbruch wegen psychotischer Unruhe)

Tabelle Nr. 13

Fall Nr.	affektive Störung					psychomotorischer Aktivitätsgrad					Prüf. dauer in Tagen
	vor-her	nach x Wochen 1	2	3	am Prüf.ende	vor-her	1	2	3	am Prüf.ende	
1	2	1	0	0	0	+1	+1	0	0	0	44
2	2	2	1	1	0	+2	+1	0	0	0	46
3	1	1	1	1	0	0	0	0	+2	0	49
4	3	2	2	1	0	+2	0	+2	0	0	39
5	3	2	2	1	3	+2	+1	+1	+1	+2	25 A
6	2	0	1	-	3	+1	0	0	-	+2	17 A
7	1	1	1	0	0	0	0	+1	0	0	42
8	2	1	2	-	2	+1	0	+1	-	+1	14 A
9	3	2	3	1	2	+1	0	+2	0	0	33 A
10	2	1	1	0	0	-1	0	0	0	+1	34
11	3	2	1	2	0	+2	0	0	+1	0	35
12	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	31
13	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	32
14	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	26
15	2	1	0	1	1	+1	0	0	+1	+1	26
16	3	1	0	0	0	+2	0	0	0	0	41
17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	41
18	2	1	3	0	0	+1	0	+1	0	0	42
19	3	1	1	0	1	+2	+1	0	0	+1	37
20	2	1	-	-	3	+1	0	-	-	+1	11 A
21	2	2	1	0	3	+1	+1	0	0	+1	32 A
22	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	41
23	2	0	-	-	3	0	0	-	-	+2	10 A
24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45
25	2	1	1	2	2	0	0	0	+1	+1	23 A
26	2	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	41
27	2	1	1	1	1	+1	+1	+1	0	+1	29 A
28	2	1	1	1	0	+1	0	0	0	0	40
29	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	40
30	1	1	2	1	2	+1	0	+1	0	+1	23 A

Tabelle Nr. 14

Fall Nr.	Tagesmüdigkeit ab x. Beh.tag bei n mg/die leicht		deutlich		stark		antipsychot. Wirkung x	n
1	2	200	28	1000	-	-	8	500
2	7	450	-	-	-	-	-	-
3	1	150	18	1000	28	1050	33	1250
4	2	350	3	400	-	-	18	1150
5	16	1050	-	-	-	-	-	-
6	1	300	9	700	-	-	-	-
7	3	400	23	950	29	1250	30	1300
8	6	550	6	550	-	-	-	-
9	2	350	2	350	-	-	-	-
10	(schon vor der Beh. deutl. Müdigkeit)						19	1200
11	8	650	14	950	-	-	25	1500
12	4	450	4	450	-	-	14	950
13	12	850	19	1200	-	-	9	700
14	18	1150	-	-	-	-	(vor d. Beh.)	
15	10	750	-	-	-	-	11	800
16	4	450	21	1300	-	-	11	800
17	2	350	7	600	14	950	23	1400
18	2	350	10	750	-	-	18	900
19	7	600	13	900	-	-	-	-
20	1	150	7	450	-	-	-	-
21	2	350	25	1500	-	-	-	-
22	7	600	11	800	24	900	34	1000
23	-	-	-	-	-	-	-	-
24	3	400	16	1050	24	1450	12	850
25	(schon vor der Beh. deutl. Müdigkeit)						-	-
26	1	300	5	500	-	-	8	650
27	-	-	-	-	-	-	-	-
28	1	300	-	-	-	-	26	1500
29	6	400	-	-	-	-	6	400
30	2	350	4	450	-	-	-	-
$\frac{S}{n}$ =	$\frac{130}{26}$	$\frac{12250}{26}$	$\frac{245}{20}$	$\frac{16350}{20}$	$\frac{119}{5}$	$\frac{5600}{5}$		
$\bar{x}$ =	5	471,2	12,3	817,5	23,8	1120		

Tabelle Nr. 15

Fall Nr.	Schlafstörung vor der Prüf.	während der Prüfung gebessert	unbeeinfl.	verschlech.	Hypnotikum
1	x	x	-	-	-
2	x	-	x	-	-
3	-	-	-	-	-
4	x	-	x	-	x
5	x	-	x	-	x
6	x	-	x	-	x
7	x	x	-	-	x
8	x	x	-	-	-
9	x	-	x	-	x
10	x	-	-	x	x
11	x	-	x	-	x
12	x	-	-	x	x
13	-	-	-	-	-
14	-	-	-	x	x
15	x	-	x	-	x
16	x	x	-	-	x
17	x	-	-	x	x
18	-	-	-	-	-
19	x	-	x	-	x
20	x	-	-	x	x
21	x	-	-	x	x
22	-	-	-	-	-
23	x	x	-	-	x
24	x	x	-	-	x
25	x	-	-	x	x
26	x	-	x	-	xx
27	-	-	-	-	-
28	x	-	x	-	x
29	x	x	-	-	x
30	x	-	x	-	x
S =	24	7	11	7	22

F. Nebenwirkungen und Verträglichkeit

1. Neben den extrapyramidalen Begleitwirkungen und den subjektiv meist als unangenehm erlebten sedierenden Eigenschaften des Prüfpräparats wurden im Verlauf der Untersuchung folgende unerwünschte Nebenwirkungen registriert:
a. Bei 14 Fällen wurde ein leichtes Absinken der Blutdruckwerte festgestellt, während bei den Fällen 1, 6, 15, 22 und 25 die Blutdrucksenkung mittelgradig war. Je einmal kam es bei den Fällen 15 und 22 zu einem orthostatischen Kollaps.
b. Weitere zehn Patienten klagten über leichtgradigen diffusen Schwindel (Fälle 4, 9, 10, 12, 15, 17, 19, 20, 25, 26). Bei Fall 22 war dieses Symptom deutlicher ausgeprägt.
c. Bei 13 Probanden traten Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes auf, wobei insbesondere Übelkeit und Erbrechen, aber auch Magendruck und -schmerzen, seltener Sodbrennen und Durchfälle angegeben wurden. Bei den Fällen 1, 2, 3, 7, 10, 19, 21 und 22 waren diese Beschwerden leichtgradig, bei den Fällen 6, 25 und 26 mittelschwer und bei den Fällen 4 und 8 stark ausgeprägt.
d. 13 Patientinnen fühlten sich unter der Behandlung von einer Mundtrockenheit gestört.
e. Elf Probanden bemerkten einen vegetativen Händetremor, der bei Fall 6 am auffälligsten war.
f. Unter leichteren Herzbeschwerden, insbesondere Tachykardien, litten die Fälle 5, 8, 9, 12, 25, 26 und 28. Die Patientin mit der Fall-Nr. 11 klagte außer über Herzklopfen auch über Herzschmerzen.
g. Kopfschmerzen oder Kopfdruck wurden sechsmal angegeben. Bei den Fällen 10, 26 und 30 handelte es sich um leichtere, bei den Fällen 5, 17 und 22 um mäßiggradige Beschwerden.
h. Drei Kranke (Fälle 17, 22, 24) beschrieben Akkommodationsstörungen. Bei Fall 30 wurden Schmerzen in den Augen beklagt.

i. Hautjucken bzw. Hautrötungen traten bei den Fällen 9 bzw. 22 auf.
j. Nur je einmal genannt wurden die Störungen Hypersalivation (Fall 14), vermehrter Harndrang (Fall 17) und leichte Erhöhung der Körpertemperatur (Fall 22).
K. Die häufigsten Nebenwirkungen zeigt die Tabelle Nr. 16, in welcher die Zahlen als Schweregrad 1 (= leicht), 2 (= mäßig) bzw. 3 (= schwer) zu verstehen sind.
2. Die routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen vor und nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat erbrachten fast ausnahmslos normgerechte Werte. Die wenigen abweichenden Parameter sind in der Tabelle Nr. 17 aufgelistet. Diese zeigt, daß mehr pathologische Ergebnisse vor als nach der Prüfung gefunden wurden, lediglich bei Fall 28 ergab sich eine Erhöhung zweier Lebertransaminasen und bei Fall 30 eine Erniedrigung der Leukozytenzahl.
3. Die Verträglichkeit der Versuchssubstanz wurde viermal als sehr gut (Fälle 13, 18, 23 und 27) und fünfmal als gut (Fälle 1, 2, 14, 16 und 30) beurteilt. Sieben Patientinnen tolerierten das Präparat in befriedigender Weise, während bei zehn Kranken die Verträglichkeit nur mäßig war. Die zugehörigen Fall-Nummern sind aus der Tabelle Nr. 18 zu ersehen. Bei den Fällen 15 und 22 war die Verträglichkeit mangelhaft und bei den Fällen 4 und 8 sogar schlecht.
4. Neben dem Hypnotikum Dormopan, das wie oben angegeben in 22 Fällen eingesetzt werden mußte, wurden im Verlauf der Prüfung aus allgemeinmedizinischer Indikation noch einige Zusatzmedikamente verordnet, insbesondere Herz- und Kreislaufmittel. Sie sind, ebenso wie die einmalige Gabe eines Antiparkinsonmittels (Akineton) bei Fall 20 und die einmalige Injektion eines Ataraktikums (Valium) bei Fall 9, in der Tabelle Nr. 19 aufgeführt.

Tabelle Nr. 16

Nebenwirkungen	Fälle	n=
RR-Abfall	1 (2), 2 (1), 3 (1), 4 (1), 6 (2), 9 (1), 11 (1), 13 (1), 15 (2), 16 (1), 17 (1), 19 (1), 21 (1), 22 (2), 24 (1), 25 (2), 27 (1), 28 (1), 29 (1)	19
Schwindel	4 (1), 9 (1), 10 (1), 12 (1), 15 (1), 17 (1), 19 (1), 20 (1), 22 (2), 25 (1), 26 (1)	11
abdom. Beschwerden	1 (1), 2 (1), 3 (1), 4 (3), 6 (2), 7 (1), 8 (3), 10 (1), 19 (1), 21 (1), 22 (1), 25 (2), 26 (2)	13
Mundtrockenheit	4 (1), 9 (1), 10 (1), 12 (1), 13 (1), 16 (1), 17 (1), 19 (1), 22 (1), 25 (1), 26 (1), 28 (1), 30 (1)	13
Händetremor	1 (1), 2 (1), 3 (1), 6 (2), 11 (1), 12 (1), 15 (1), 17 (1), 22 (1), 24 (1), 25 (1),	11
Herzbeschwerden	5 (1), 8 (1), 9 (1), 11 (2), 12 (1), 25 (1), 26 (1), 28 (1)	8
Kopfschmerz	5 (2), 10 (1), 17 (2), 22 (2), 26 (1), 30 (1)	6
Akkom.-störung	17 (1), 22 (1), 24 (1)	3

Tabelle Nr. 17 Laborwerte

Fall Nr.	Untersuchung	vor der Prüfung	nach der Prüfung	Bemerkungen
2	BSG	16/70	12/37	
	Cholesterin	289	257	
7	GOT	20	11	Pat. erhielt ein
	GPT	60	30	Lebertherapeutikum
12	BSG	38/65	15/36	Vorher bronchopulmonaler Infekt
14	GPT	15	38	Pat. erhielt verschiedene Zusatzmedikamente
	Gamma-GT	38	32	
16	BSG	22/45	15/35	Eisensubstitution
	Hb	11,0	12,5	
	GOT	30	11	
	GPT	42	13	
	Gamma-GT	30	14	
17	BSG	18/31	1/8	Pat. erhielt Le-
	GOT	160	13	berschutzpräparate
	GPT	150	22	
	alk. Phospat.	159	94	
	Gamma-GT	97	100	
	Bilirubin	2,61	0,9	
22	Bilirubin	1,98	1,53	Pat. erhielt ein Lebertherapeutikum
27	BSG	7/20	15/34	Diabetes mellitus,
	Blutzucker	348	119	Behandlung mit
	Cholesterin	294	255	Depot-Insulin
28	GPT	22	38	Pat. erhielt zusätzlich ein Hypnotikum und ein Antihypotonikum
	Gamma-GT	18	62	
	Kreatinin	1,32	1,05	
29	BSG	22/40	8/19	
30	BSG	11/27	9/25	
	Leukozyten	6200	3500	

Tabelle Nr. 18 Verträglichkeit

Fall Nr.	sehr gut	gut	befrie-digend	mäßig	mangel-haft	schlecht
1		x				
2		x				
3			x			
4						x
5				x		
6				x		
7			x			
8						x
9				x		
10			x			
11			x			
12				x		
13	x					
14		x				
15					x	
16		x				
17				x		
18	x					
19			x			
20				x		
21				x		
22					x	
23	x					
24			x			
25				x		
26				x		
27	x					
28				x		
29			x			
30		x				
n=	4	5	7	10	2	2

Tabelle Nr. 19 Begleitmedikation

Gruppe	Präparat	Fälle Nr.
Antiparkinsonmittel	Akineton	20
Tranquilizer	Valium	9
Antihypotonika	Dihydergot bzw.	4, 6, 11, 17, 19,
	DET retard	22, 25, 26, 29
	Akrinor	28
	Novadral	22
Antihypertonika	Modenol	14, 15
	Hydergin	14
Kardiaka	Intensain-Lanitop	9, 11, 25
	Cordalin-Stroph.	4, 11
	Lanitop	7
	Novodigal	4
	Adalat	25
	Orthangin	14
Lebertherapeutika	Hepabionta	17, 22
	Hepagrisevit	17
	Essentiale	7
Hormone	L-Thyroxin 100	7
	Ovaconal	14
	Progynova	25
	Depot-Insulin	27
Sonstige	Stutgeron forte	7
	Fenistil retard	9
	Binotal	12
	Pyramidon	12
	Transpulmin	12
	Ferrlecit 100	16
	Nuran	22
	Ituran	23

G. Beurteilung des Behandlungserfolgs

Da Fall 14 bereits vor der eigentlichen Behandlung mit dem Prüfpräparat remittiert war, wird zusammenfassend der Therapieerfolg gemäß der in der Methodik genannten Kriterien für 29 Fälle wie folgt beurteilt:

Tabelle Nr. 20

Kriterium	1a sehr gut ohne NW	1b gebessert mit NW	2 gut gebessert	3 gebessert	4 ungebessert
Fälle	1	4	3	19	2
	16	7	12	27	5
	18	10	13		6
		11			8
		15			9
		17			20
		22			21
		24			23
		26			25
		28			30
		29			
Anzahl n =	3	11	3	2	10
%-Satz x =	10,34	37,93	10,34	6,89	34,48

VII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

A. Wie in der Aufgabenstellung ausgeführt, war es das Ziel unserer Untersuchung, das Butyrophenon-Derivat CIBA Go-3315 A einer offenen klinischen Prüfung zu unterziehen. Wir wollten die Ergebnisse anderer Studien im Hinblick auf die antipsychotische Wirksamkeit des Versuchspräparats überprüfen, unser Hauptaugenmerk jedoch auf die Ermittlung seiner neuroleptischen Schwellendosis und damit seiner neuroleptischen Potenz legen.
Der Verlauf der klinisch-experimentellen Prüfung gestaltete sich im wesentlichen wie geplant. Es wurden 30 an einer akuten Psychose mit Plussymptomatik leidende Patientinnen, die zwischen Oktober 1974 und Juli 1975 einer geschlossenen Aufnahmestation der Pfalzklinik Landeck zugingen, mit der Versuchssubstanz behandelt.
Um das neuroleptische Untersuchungsschema nach HAASE zur Anwendung bringen zu können, mußten schwerst unruhige Patienten, bei denen ein neuroleptikafreies Intervall von mindestens drei Tagen unmöglich war, ebenso wie schreibunfähige Probanden von der Prüfung ausgeschlossen bleiben. Bei unseren Ergebnissen bezüglich der antipsychotischen Wirksamkeit, die aufgrund des offenen Prüfungsdesigns ohnehin nur als ungesicherte Trends zu werten sind, sollte diese Selektion zusätzlich beachtet werden.
Die Anwendung des modifizierten Verlaufsbeobachtungsbogens bereitete keinerlei Schwierigkeiten, da der Prüfer als Stationsarzt ständigen Zugang zu den im Versuch befindlichen Patienten hatte. Auch der neu entwickelte Kontrollbogen, der vom Pflegepersonal täglich direkt im Anschluß an die Überwachung der Schriftproben auszufüllen war, hat sich sehr gut bewährt dank der interessierten und kooperativen Mitarbeit unserer Schwestern und Pfleger. Lediglich die Dokumentation des psychomotorischen Aktivitätsgrads war teilweise unvollständig. Sie stellte womöglich eine Überforderung des Pflegepersonals dar, was jedoch ohne

Bedeutung blieb, da der Prüfer selbst ohnehin seine eigene Bewertung des psychomotorischen Aktivitätsgrads der Patienten vornahm. Die Vordrucke für die Schriftproben und die Verlaufsbeurteilungen durch das Pflegepersonal haben ebenso wie die zugehörigen Anleitungen inzwischen in der Klinik weitere Anwendung bei anderen Medikamentenprüfungen gefunden.

Um die Beobachtungsmöglichkeiten zu optimieren, bemühten wir uns, den Prüfungsbeginn jedes Einzelfalles auf einen Montag zu legen. Das therapiefreie Intervall betrug in der Regel drei oder vier Tage, in wenigen Fällen bis zu einer Woche. 22 der 30 Probandinnen benötigten in diesem Zeitraum ein Schlafmittel.

Als Anfangsdosis des Prüfpräparats kamen zunächst wie vorgesehen 150 mg/die, verteilt auf drei Gaben, zum Einsatz. Als nach den ersten drei Fällen deutlich wurde, daß wir es offensichtlich mit einem sehr schwach potenten Medikament zu tun hatten, hoben wir bei den folgenden Patienten die initiale Tagesdosis auf 300 mg an. Wir wollten im Interesse der Kranken das Eintreten des erhofften therapeutischen Effekts nicht noch mehr als bereits durch das Prüfungsdesign vorgegeben verzögern. Bei den Fällen 20 und 29, bei denen aufgrund von Erkenntnissen über frühere Behandlungen eine hohe neuroleptische Disposition zu vermuten war, ließen wir es bei der ursprünglich vorgesehenen Anfangsdosis.

Die einschleichende Dosierungsanordnung mit einer Steigerung um täglich 50 mg, d.h. eine halbe Tablette, konnte mit wenigen Ausnahmen eingehalten werden. Bei den Fällen 20 und 30 erfolgte aus therapeutischen Gründen einmalig ein größerer Schritt von 600 bzw. 150 mg. Bei den Fällen 3, 7, 16, 17, 18, 22 und 28 wurde wegen aufgetretener Nebenwirkungen für jeweils einige Tage eine gleichbleibende oder etwas reduzierte Dosis gegeben, bevor die Steigerung fortgesetzt werden konnte.

Während wir bei den ersten Probanden bemüht waren, durchweg die Höchstdosis von 2000 mg/die zu erreichen, um beim Auftreten extrapyramidaler Begleitwirkungen die neuroleptisch-therapeutische Breite bestimmen zu können, wurden im weiteren Verlauf der Untersuchung die Höchstdosen eher von individuellen Gesichtspunkten bestimmt, weil das Auftreten subjektiv störender Nebenwirkungen doch häufiger war, als wir es nach den Ergebnissen der Voruntersuchungen erwartet hatten.
Die absolut höchsten Tagesdosen erreichten die Fälle 2 und 19 mit 2400 bzw. 2100 mg. Bei beiden Patientinnen war die psychotische Symptomatik nur unzureichend beeinflußt worden, ohne daß allerdings ein vorzeitiger Prüfungsabbruch notwendig erschien, zumal grobmotorische Störungen erst bei diesen hohen Dosen beobachtet wurden.
Bei den Fällen 6, 21, 23 und 29 entsprach die zuletzt gegebene Tagesdosis nicht der individuellen Höchstdosis, was auf Einnahmeverweigerung oder Reduktion wegen Nebenwirkungen zurückzuführen war. Traten keine störenden grobmotorischen Begleitwirkungen oder erhebliche vegetative Nebenwirkungen auf, wurde die Dosissteigerung kontinuierlich bis zum Prüfungsende bzw. -abbruch (Fälle 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 25) oder bis zum Erreichen einer individuellen Höchstdosis zwischen 1500 und 2000 mg/die fortgesetzt, welche dann bis zum Prüfungsende beibehalten wurde (Fälle 1, 4, 24, 26, 27). Als Prüfungsdauer waren (vier bis) sechs Wochen vorgesehen. Von den zehn Patienten (Fälle 5, 6, 8, 9, 20, 21, 23, 25, 27, 30), die wegen Unbeeinflußbarkeit oder Verschlechterung der psychotischen Symptomatik vorzeitig aus dem Versuch genommen werden mußten, hatten sieben die Mindestprüfdauer noch nicht erreicht. Der früheste Prüfungsabbruch geschah bereits nach zehn Behandlungstagen (Fall 23).
Bei zwei weiteren Patientinnen wurde die Mindestzeit von vier Wochen knapp verfehlt. Bei Fall 14 war schon in der

Wash out-Phase die Psychose abgeklungen; die Patientin wurde zur Ermittlung der für sie optimalen neuroleptischen Dosis dennoch mit dem Prüfpräparat behandelt. Sie drängte in der vierten Behandlungswoche allerdings sehr auf baldige Entlassung, sodaß sie nach 26 Tagen aus der Prüfung genommen werden mußte, um noch eine Einstellung auf ein Langzeitneuroleptikum zu ermöglichen. Da die neuroleptische Schwelle überschritten war, entschlossen wir uns, diesen Fall ebenso zu werten wie Fall 15, bei dem das Zusammentreffen von Akathisie und vegetativen Nebenwirkungen die Beendigung der Prüfung am 26. Behandlungstag notwendig machte.
Bei den restlichen 18, regelhaft verlaufenen Behandlungen lag die Prüfungsdauer zwischen 31 und 49 Tagen. Sie richtete sich nach dem Zeitpunkt des Eintretens der antipsychotischen Wirkung, nach dem Fortbestehen von Restsymptomen und nach der Motivation der Patienten zur weiteren Mitarbeit beim Auftreten von Nebenwirkungen oder bei dringendem Entlassungswunsch. Vier Teilnehmerinnen wurden sogar einige Tage über die vorgesehenen sechs Wochen hinaus behandelt, damit bestimmte Beobachtungen zu Ende gebracht werden konnten.
Bezogen auf alle 30 Fälle ergibt sich eine mittlere Behandlungsdauer von fast fünf Wochen oder insgesamt annähernd 1000 Tage, an denen wir die Versuchssubstanz im klinischen Einsatz beobachten konnten.

8. Die Ermittlung der Schwellendosen und der neuroleptischen Potenz mittels des Handschrifttests nach HAASE erwies sich einmal mehr als effiziente Methode. Durch entsprechende Schulung des Pflegepersonals und persönliche Aufklärung der Patienten durch den Prüfer konnte gewährleistet werden, daß immerhin 30 akut-psychotische Kranke bereit waren, täglich ihre Schriftproben abzugeben. In Einzelfällen kam es aufgrund paranoider oder negativisti-

scher Einstellungen zu Verweigerungen, die zumeist durch behutsames Bemühen des Personals noch am selben Tag zu überwinden waren, sodaß insgesamt nur ganz wenige Einzelschriftproben ausfielen.
Die Abnahme der Schriften unter identischen Bedingungen und die erste Auswertung erfolgte durch die jeweils auf Station diensttuenden leitenden Pflegekräfte. Die endgültige Einschätzung des Grades der Handschriftveränderung oblag dann dem Prüfer anhand der angegebenen Kriterien.
Zu den Grenzen der Methodik gehört es, daß einige Handschriftproben einzelner Probanden nicht verwertbar waren, weil ein außergewöhnlich erhöhter psychomotorischer Aktivitätsgrad mit Unrast und ausfahrenden Bewegungen auch beim Schreiben die Beurteilung der feinmotorischen Hemmung verunmöglichte.
Bei zwei Patientinnen fiel uns eine plötzliche Einengung des gesamten Schriftbildes auf ohne zunehmende Zeilenverkürzung von der ersten zur dritten Strophe. Es stellte sich heraus, daß diese beiden Frauen in Kenntnis der Tatsache, daß wir eine Schriftverkleinerung erwarteten, diese vorgetäuscht hatten, weil sie hofften, die Prüfung dadurch schneller beenden zu können. Wir mußten einige Schriftproben verwerfen und die Kooperation dieser Patienten neu gewinnen.
Wenden wir uns nun den Ergebniszahlen selbst zu, so zeigt sich, daß bei 27 der 30 Probandinnen eine feinmotorische Hypokinese in der Handschrift nachzuweisen war. Bei den drei restlichen Patientinnen verhinderte der vorzeitige Prüfungsabbruch, daß Schwellendosierungen erreicht wurden.
Die individuellen neuroleptischen Schwellendosen lagen im Bereich zwischen 400 und 1500 mg/die. Die Verteilungskurve der Schwellendosen (Abb. 5) ist zweigipflig mit vier Nennungen bei 450 mg und fünf Nennungen bei 850 mg/die. 16 Fälle liegen im 1s-Normbereich, zehn weitere verteilen

sich im 2s-Normbereich und nur Fall 10 mit der höchsten Schwellendosis von 1500 mg liegt jenseits davon.
Zur Vervollständigung setzten wir die Schwellendosen auch in Relation zum Körpergewicht der Patienten. Die Statistik zeigt ein weitgehend ähnliches Bild wie bei den absoluten Milligrammdosen, nämlich das einer Normalverteilung. Abweichungen ergeben sich vor allem durch außergewöhnlich hohe oder niedrige Körpergewichte der Probanden.
Der Mittelwert liegt bei 12,68 mg/kg, die Extremwerte bei 5,77 mg/kg (Fall 15) bzw. bei 21,95 mg/kg (Fall 22). Während sich nach dieser Berechnung 17 Fälle im 1s-Normbereich verteilen, liegt nur Fall 22 wegen des sehr geringen Körpergewichts außerhalb des 2s-Normbereichs. Fall 15 weicht hingegen wenig vom statistischen Durchschnitt ab, weil die höchste absolute Schwellendosis mit dem zweithöchsten Körpergewicht des Kollektivs zusammentrifft.
Aus der Tatsache, daß die Extremwerte der Schwellendosen sich lediglich um den Faktor 3,75 (unter Berücksichtigung des Körpergewichts um den Faktor 3,8) unterscheiden, ist zu entnehmen, daß die neuroleptische Disposition der 27 Probandinnen nicht sehr weit streut. In anderen Untersuchungen von HAASE (29) wurden bis zu fünfzehnfache Unterschiede in der individuellen Ansprechbarkeit auf ein bestimmtes Neuroleptikum nachgewiesen.
Die Schwellendosen der schwereren und besonders die der stark übergewichtigen Patienten lagen tendenzmäßig über denen der leichteren oder gar untergewichtigen Patienten. Eine statistisch signifikante Aussage zur neuroleptischen Disposition läßt sich daraus jedoch nicht gewinnen. Es zeigt sich also durch die Ergebnisse unseres Versuchs erneut, daß bezüglich der neuroleptischen Wirkung die pharmakodynamischen Aspekte von größerer Gewichtigkeit sind als die pharmakokinetischen.
Die mittlere neuroleptische Schwellendosis aus 27 Fällen betrug bei diesem Präparat 866,67 mg/die. Sie ist etwa

dreimal so hoch wie die von Chlorpromazin. Bei der Versuchssubstanz handelt es sich somit um ein sehr schwach potentes Neuroleptikum. Im Einteilungssystem nach HAASE (24, 29) hat Chlorpromazin als Bezugsgröße mit einer durchschnittlichen Schwellendosis von 300 mg die neuroleptische Potenz 1. Unser Prüfpräparat hat demnach eine neuroleptische Potenz von etwa 1/3 und ist damit eigentlich nur Promazin vergleichbar. Bereits Thioridazin, Perazin und Pipamperon, die als schwach potente Neuroleptika bekannt sind, haben nach den vorliegenden Untersuchungen eine stärkere neuroleptische Potenz als unser Wirkstoff. Aufgrund der langsam einschleichenden Dosierungsanordnung wurde die neuroleptische Schwelle im Mittel aus 27 Fällen erst nach 13,3 Behandlungstagen überschritten. Die statistische Verteilung der Zeiten entspricht der der individuellen Dosen, lediglich liegt hier auch der höchste Wert (25 Behandlungstage bei Fall 10) noch im 2s-Normbereich.

Bei 23 Probandinnen wurde der Schweregrad 2 der Handschriftveränderung registriert. Ebenfalls bedingt durch die langsame Dosiserhöhung lag in der Regel ein größeres zeitliches Intervall zwischen der Schwellenüberschreitung und der weiteren Einengung der Schrift, nämlich im Durchschnitt 8,9 Tage. Die mittlere Tagesdosis, die den Grad 2 der Schriftveränderung bewirkte, betrug 1297,83 mg (entspricht 19,69 mg/kg) und lag damit immerhin 431,16 mg über dem arithmetischen Mittel der neuroleptischen Schwellendosen. Die Prüfdosen und die Behandlungszeiträume, die zur Auslösung von GHV 2 führten, streuten stärker als die Schwellendosen und die ihnen zugehörigen Behandlungstage. Es fielen hier zwei bzw. drei Fälle aus dem 2s-Normbereich. Da nur drei Patientinnen den Grad 3 der Handschriftveränderung erreichten, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

C. Erwartungsgemäß traten die grobmotorischen extrapyrami-

dalen Störungen, die durch dieses schwach potente Neuroleptikum verursacht wurden, erst bei hohen bis sehr hohen Tagesdosen auf und waren in der Regel auch nur geringgradig ausgeprägt. Da wir die neuroleptisch-therapeutische Breite ermitteln wollten, mußten diese Dosissteigerungen vorgenommen werden. Die Belastungen für die Kranken sollten jedoch möglichst klein gehalten werden, sodaß bei stärkerer subjektiver Beeinträchtigung durch die Grobmotorik entweder sofort die Dosis reduziert oder die Prüfung ganz beendet wurde.
Die extrapyramidalen grobmotorischen Begleitwirkungen wurden bei insgesamt 13 von 30 Probandinnen (43,3 %) beobachtet, d.h. häufiger als nach den Voruntersuchungen erwartet. Es wurden in unserer Prüfung allerdings auch deutlich höhere Substanzmengen verabreicht.
Als arithmetisches Mittel errechnet sich eine Tagesdosis von 1534,6 mg (entspricht 23,95 mg/kg), die nach durchschnittlich 27,5 Behandlungstagen zum Auftreten grobmotorischer Symptome führte. Dabei ist die Zeitdauer wenig aussagekräftig wegen der Variabilität der Dosissteigerungen. Trotz der verhältnismäßig hohen neuroleptischen Schwellendosis ist also die neuroleptisch-therapeutische Breite bei diesem Präparat sehr groß. Sie betrug im Mittel aus zwölf Fällen 741,7 mg. Selbst der geringste Abstand zwischen Schwelle und Grobmotorik belief sich auf immerhin 200 mg (Fall 7).
Im einzelnen wurden in drei Fällen hypokinetische Bewegungseinschränkungen und in vier Fällen ein Rigor der oberen Extremitätenmuskulatur festgestellt. Bei Fall 7 wurde die Hypokinese bereits bei 1050 mg/die ausgelöst. Sie intensivierte sich bei weiterer Dosissteigerung nicht, wurde jedoch ab einer Tagesdosis von 1300 mg von einem Parkinsontremor 1. Grades begleitet. Außer in diesem Fall wurden im übrigen Kollektiv nur vegetative Tremorformen beobachtet. Bei Fall 29 war dem Auftreten des Rigors eine leichtgradige

Akathisie vorausgegangen. Beides verschwand sofort, als die Tagesdosis von 1450 auf 1000 mg reduziert wurde. Auch bei Fall 22 konnte die Muskeltonuserhöhung, die bei 1150 mg/die aufgetreten war, durch Dosisreduktion beseitigt werden. Als später im Prüfungsverlauf die Dosis wieder gesteigert wurde, trat der Rigor erwartungsgemäß bei 1200 mg erneut auf.

Die häufigste grobmotorische Begleitwirkung war die Akathisie, die bei sieben Patienten beobachtet wurde. Bei Fall 15 kam es bei einer Tagesdosis von 1500 mg zu einer Akathisie 2. Grades, was mit ein Grund war, diese Patientin vorzeitig aus dem Versuch zu nehmen.

Abweichend war der Verlauf bei Fall 3. Bei dieser Patientin trat am 21. Behandlungstag unter 1050 mg/die eine mittelgradige Sitzunruhe auf, bei der es sich zweifelsfrei um eine neuroleptisch bedingte Akathisie handelte. Nach Dosisreduktion auf 900 mg klang das Symptom innerhalb von drei Tagen ab. Als im weiteren Verlauf die Dosis des Prüfpräparats erneut und weit höher gesteigert wurde, kam es nicht wieder zum Auftreten einer Sitzunruhe oder sonstiger extrapyramidaler Störungen.

Die einzige dyskinetische Reaktion zeigte sich bei Fall 20. Bei dieser Patientin hatten wir abweichend vom üblichen Prüfungsdesign wegen starker Unruhe die Tagesdosis innerhalb von 24 Stunden von 600 auf 1200 mg erhöht. Die Patientin bekam daraufhin neben einer leichtgradigen Akathisie auch einen Blickkrampf. Eine derartige Dyskinesie hatte sie auch bei einer früheren Behandlung mit einem anderen Neuroleptikum erlebt. In diesem Fall gaben wir einmalig eine Injektion eines Antiparkinsonmittels, außerdem wurde die Patientin wegen Verschlechterung der psychotischen Symptomatik noch am selben Tag aus der Prüfung genommen.

Wir untersuchten noch den Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Grades 2 bzw. 3 der Handschriftveränderung und dem der grobmotorischen extrapyramidalen Begleitwirkungen.

Alle 13 Patientinnen, bei denen grobmotorische Symptome beobachtet wurden, hatten zuvor die neuroleptische Schwelle überschritten. Bei zehn von ihnen, darunter allen bei denen ein Rigor festzustellen war, war auch bereits (oder wurde gleichzeitig) der Grad 2 der Handschrifteinengung verifiziert. Bei zwei weiteren Patienten trat zunächst eine Akathisie auf, bevor sich der Grad 2 der Handschriftveränderung einstellte. Lediglich eine Patientin (Fall 2), die unter einer Tagesdosis von 2200 mg eine leichtgradige Hypokinese zeigte, wies zu keiner Zeit den Grad 2 der Schriftveränderung auf.
Eine Übereinstimmung zwischen dem Grad 3 der Handschriftveränderung und dem Auftreten eines Rigors gab es nur bei Fall 22. Die anderen beiden Patientinnen, deren Schrift sich so stark einengte, blieben frei von grobmotorischen Symptomen.

D. Bezüglich der Beurteilung der therapeutischen Effektivität des Prüfpräparats müssen wir zunächst noch einmal einschränkend darauf hinweisen, daß es sich bei unserer Untersuchung um ein offenes Prüfungsdesign handelte, sodaß die Aussagen über die antipsychotische Wirkung der Versuchssubstanz lediglich klinische Eindrücke wiedergeben können, die mit auswärtigen Versuchsergebnissen zu vergleichen sind. Dabei konnten die früher erhobenen Befunde, die dem Präparat eine gute, dem Trifluoperazin entsprechende antipsychotische Wirkung bei besserer Verträglichkeit bescheinigten, nur mit großen Einschränkungen bestätigt werden.
Es handelt sich bei der Substanz Go-3315 A zwar ohne Zweifel um ein antipsychotisch wirksames Neuroleptikum, seine neuroleptische Potenz ist jedoch sehr schwach und seine Beeinflussung psychotischer Plussymptome eher mäßig.
Ein Vergleich mit anderen Neuroleptikaprüfungen ist sowohl von der Substanz als auch vom Prüfungsverlauf her nur bedingt möglich. Im Gegensatz zu früheren derartigen Unter-

suchungen von HAASE und Mitarbeitern (30) beabsichtigten wir mit unserem Prüfungsdesign nicht, daß die neuroleptische Schwelle möglichst in den ersten Behandlungstagen überschritten werden sollte. Dadurch konnten sowohl der Tranquilizer-Effekt des Präparats als auch der der Milieuänderung auf den Verlauf der Psychose stärker zur Geltung kommen. Die Verteilung der antipsychotischen Wirkung in Bezug zur Schwellenüberschreitung ist entsprechend diffus und läßt vermuten, daß die "reine" neuroleptische Wirkung (Reduzierung des psychokinetischen Antriebs durch Dopaminrezeptorenblockade) bei diesem Präparat weniger deutlich zu beobachten ist als bei stärker potenten Neuroleptika.

Wie oben angegeben mußte bei zehn von 30 Patienten die Prüfung aufgrund ungenügender therapeutischer Wirksamkeit bzw. eintretenden Zustandsverschlechterungen vorzeitig abgebrochen werden. Eine Sonderstellung nimmt hier Fall 21 ein, bei dem zunächst eine deutliche Besserung der Zielsymptome registriert worden war, es jedoch trotz weiterer Dosissteigerung zu einer Reexazerbation der Psychose kam, die den Prüfungsabbruch notwendig machte. Zu den Therapieversagern muß man auch die beiden Fälle zählen, bei denen keine wesentliche Besserung der produktiv-psychotischen Symptomatik zustande kam, ohne daß eine vorzeitige Beendigung der Prüfung notwendig erschien.

Neun dieser zwölf ungebesserten Fälle hatten die neuroleptische Schwelle überschritten.

Unter der Behandlung mit dem Versuchspräparat zeigten also nur 17 von 30 Patienten einen deutlichen und anhaltenden antipsychotischen Therapieerfolg. Als solchen betrachteten wir die Besserung aller Hauptzielsymptome (affektive Erregung, paranoide Wahnideen, Halluzinationen) um zumindest zwei Wertungsgrade.

Auf die getrennte Auflistung, welche Symptome im einzelnen wann gebessert wurden, haben wir verzichtet, da es für die

Beurteilung der Wirksamkeit eines Neuroleptikums weniger wichtig ist, ob nun Halluzinationen oder Wahnideen zuerst verschwinden. Wichtig ist die Dämpfung der psychophysischen Erregungslage, durch die allen produktiven Symptomen sozusagen die Kraft und der Boden entzogen werden (30).
Es waren Dosen zwischen 400 mg und 1500 mg der Prüfsubstanz notwendig, um bei den genannten Patienten den Behandlungserfolg zu sichern. Die mittlere therapeutisch wirksame Dosis betrug 991,18 mg/die (bzw. 15,16 mg/kg Körpergewicht). Die mittlere Behandlungsdauer bis zum Deutlichwerden der antipsychotischen Wirkung betrug 17,9 Tage, die mittlere Verweildauer in der Klinik 21,8 Tage.
Wenn wir feststellen, daß nach dreiwöchiger Hospitalisierung lediglich zehn von 30 Patienten, also 33,3 % der Fälle, remittiert waren, so geschieht dies im Hinblick auf die Vergleichszahlen, die im Arbeitskreis HAASE durch klinisch-experimentelle Untersuchungen an 328 stationär behandelten schizophrenen Patienten gewonnen worden sind (30). Bei diesen, vorwiegend mit stark potenten Neuroleptika behandelten Kranken kam es in den ersten 21 Tagen nach der Aufnahme in 89 % der Fälle zur wesentlichen antipsychotischen Wirkung auf die Plussymptomatik.
Bei 5 % der 328 Patienten kam es allerdings bereits in den ersten drei Tagen nach der Aufnahme, in denen grundsätzlich noch keine Neuroleptika verabreicht wurden, zu einer vollen Kompensation der Psychose.
Würde man diese Tranquilizerwirkung des Milieus als kontinuierlichen Effekt hochrechnen, käme man nach drei Wochen auf einen Wert von 35 %. Dies entspräche fast genau unserer Rate von 33,3 % Besserungen innerhalb der ersten 21 Tage nach der Aufnahme. Ein kontinuierlicher Milieueffekt ist jedoch eine Hypothese, die weder durch die Untersuchungen HAASEs noch durch Erfahrungen aus der Zeit vor Einführung der Psychopharmaka gestützt wird. Die Verteilung der Therapieerfolge in den Untersuchungsreihen von HAASE läßt einen

deutlichen Bezug zur neuroleptischen Schwelle erkennen. Wie in der im Anhang abgebildeten Graphik (s. Abb. 8b) dargestellt, wurde bei 77 % der Fälle die neuroleptische Schwelle bereits nach durchschnittlich 2,3 Tagen einschleichender neuroleptischer Behandlung überschritten. In dieser Zeitspanne kam es nur in 2 % der Fälle zu einer antipsychotischen Wirkung auf die Plussymptomatik, dagegen in den folgenden sechs Tagen nach dem Deutlichwerden der feinmotorischen Hypokinese in 68 % der Fälle. Weitere 14 % der Besserungen wurden zwischen dem 11. und dem 20. Behandlungstag registriert.
Bei den 23 % der Fälle, bei denen die neuroleptische Schwelle erst später als nach sechs Tagen und maximal 60 Tage nach Behandlungsbeginn überschritten wurde, trat die antipsychotische Wirkung durchweg erst nach dem Auftreten der feinmotorischen Symptomatik ein. Der weitaus überwiegende Teil dieser Patienten wurde mit mittelstark bis sehr stark potenten Neuroleptika behandelt.
Die Ergebnisse unserer Prüfung bieten ein völlig anderes Bild. Während die Beobachtung einer Remission im neuroleptikafreien Intervall (entspricht 3,3 % der Fälle) noch mit den HAASE'schen Zahlen in Einklang zu bringen ist, ist die Verteilung der Therapieerfolge unter dem Prüfpräparat weder mit der Hauptgruppe noch mit der der "verspäteten" Fälle HAASEs zu vergleichen (s. Abb. 8a).
Fünf Patientinnen, d.h. 16,7 % des Kollektivs bzw. 29,4 % der 17 Behandlungserfolge, zeigten eine Remission der Psychose vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle. Während in den zitierten Untersuchungsreihen 68 % der Besserungen in den ersten sechs Tagen nach der Schwellenüberschreitung deutlich wurden, waren es in unserer Prüfung nur 35,3 % der Therapieerfolge bzw. 20 % aller Probanden. Bei ebenfalls sechs Patienten, also weiteren 35,3 % der Remissionen, konnte die antipsychotische Wirkung auf die Plussymptomatik zwischen dem 7. und dem 21. Tag nach dem Enger-

werden der Handschrift registriert werden.
Eher vergleichbar mit den Ergebniszahlen unseres Versuchs sind die Resultate dreier ebenfalls aus dem Arbeitskreis HAASE stammender Arbeiten über schwach potente Neuroleptika. STEINIG (66) prüfte unter Beachtung der feinmotorischen Hypokinese 15 Fälle mit Chlorprothixen. Während die neuroleptische Schwelle bereits nach 1,47 Tagen im Mittel überschritten wurde, trat die antipsychotische Wirkung erst im Durchschnitt nach 10 Tagen ein. Dabei lagen 42,9 % der Besserungen in den ersten sechs Tagen und 57,1 % zwischen dem 7. und 21. Tag nach der Schwellenüberschreitung.
NIELING (55) untersuchte unter ähnlichen Bedingungen je zehn Fälle mit Thioridazin bzw. Perazin. Die neuroleptische Schwelle wurde auch hier sehr rasch überschritten, nämlich durchschnittlich nach 1,8 bzw. 2,4 Tagen. Die antipsychotische Wirkung trat bei den mit Thioridazin behandelten Fällen nach 12,56 Tagen, bei den Perazin-Patienten nach 9,75 Tagen im Mittel ein. Dabei lagen in der ersten Gruppe 33,3 % der Besserungen in den ersten sechs Tagen und 66,7 % zwischen dem 7. und 21. Tag nach der neuroleptischen Schwelle. Bei der Prüfung mit Perazin trat eine Besserung bereits im behandlungsfreien Intervall ein (10 %), 30 % remittierten in den ersten sechs Tagen und 50 % zwischen Tag 7 und Tag 21 nach der Schwellenüberschreitung.
Bei beiden Autoren kamen keine Fälle zur Beobachtung, die allein aus der Major tranquilizer-Wirkung heraus eine Besserung vor der Schrifteinengung erfahren hätten. Dies war wegen der im Gegensatz zu unserer Prüfung sehr frühen Schwellenüberschreitung auch schwerlich möglich.
HASSELMEYER (31) untersuchte 25 Fälle mit einem Thioridazin-Abkömmling, dessen durchschnittliche Schwellendosis von 394 mg das Präparat als schwach potentes Neuroleptikum ausweist. Es wurde einschleichend dosiert, die feinmotorische Hypokinese wurde im Mittel nach 6,28 Tagen bemerkt. Zwei (8,3 %) von 24 Therapieerfolgen traten hier bereits

vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle ein. Ganz eklatant dann die Häufung der Besserungen in den ersten sechs Tagen nach der Schwelle: 79,2 %. Weitere 12,5 % der Remissionen folgten dann bis zum 21. Tag nach Schwellen-Überschreitung.

Alle genannten Prüfungen verdeutlichen, daß die antipsychotische Wirkung schwach potenter Neuroleptika erst verspätet auftritt im Vergleich zu der stark potenter Substanzen. Die Ergebnisse von HASSELMEYER, mehr jedoch unsere eigenen Zahlen weisen allerdings darauf hin, daß bei sehr langsam einschleichender Dosierung sehr schwach potenter Neuroleptika zu erwarten ist, daß es bei entsprechend disponierten Patienten zur Kompensation der psychotischen Plussymptome durch die Major tranquilizer-Wirkung unterhalb der neuroleptischen Schwelle kommen kann.

In unserer Untersuchung lagen die fünf Remissionen vor der Schwellenüberschreitung im zeitlichen Prüfungsablauf relativ früh. Bei diesen Patienten waren die Schwellendosen überdurchschnittlich hoch, d.h. sie waren gering neuroleptisch disponiert.

Bei den sechs Patienten, bei denen ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen feinmotorischer Hemmung und antipsychotischer Wirkung bestand, lag eine durchschnittliche neuroleptische Disposition vor. Sowohl die Schwellendosen als auch die therapeutisch wirksamen Dosen lagen hier dicht bei den Mittelwerten.

Bei den restlichen sechs Probandinnen, bei denen eine Besserung erst längere Zeit nach der Schwellenüberschreitung registriert wurde (wobei sich die längsten Intervalle dort ergaben, wo eine kontinuierliche Dosissteigerung nicht möglich gewesen war), lagen die Schwellendosen im Mittel sehr niedrig, d.h. die neuroleptische Disposition war hoch. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann man an diese Eindrücke allerdings keine statistisch relevanten Aussagen knüpfen.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen die These, daß die für stark potente Neuroleptika nachgewiesene Abhängigkeit der antipsychotischen Wirkung vom Überschreiten der neuroleptischen Schwelle für sehr schwach potente Präparate nicht im gleichen Maße zutrifft.
Mit der Major tranquilizer-Wirkung, die bei schwach potenten Neuroleptika die "reine", an das Auftreten zumindest diskreter extrapyramidaler Begleitwirkungen gebundene neuroleptische Wirkung überlagert, erreicht man die Kompensation schizophrener Plussymptome weniger rasch und weniger voraussehbar. Bei der Behandlung mit hoch potenten Neuroleptika kann man in etwa 2/3 der Fälle damit rechnen, daß die antipsychotische Wirkung innerhalb der ersten Tage nach Überschreiten der neuroleptischen Schwelle eintritt. Bei unserem Versuchsstoff war dies nur in 1/5 der Fälle gegeben.
Das Verteilungsmuster der Remissionen zeigt zwar, daß auch in unserer Prüfung über 70 % der eigentlichen Therapieerfolge erst nach dem Überschreiten der neuroleptischen Schwelle auftraten. Gerade aufgrund der langsam einschleichenden Dosierungsanordnung muß es jedoch bei diesen, wie natürlich besonders bei den vor der Schwelle kompensierten Fällen offenbleiben, inwieweit Major tranquilizer-Wirkung des Präparats, weitere Milieueinflüsse oder Eigengesetzlichkeiten psychotischer Verläufe (71) hier eine Rolle spielen.

E. Zur Beurteilung der Major tranquilizer-Wirkung des Prüfpräparats wurden seine sedierenden und schlafanstoßenden Eigenschaften untersucht. Sedierung bedeutet leichte affektive Entspannung mit subjektivem Müdigkeits- und Mattigkeitsgefühl, erhöhter Schlafbereitschaft am Tage und eventuell Schwere- bzw. Schwächegefühl in den Extremitäten.
Im neuroleptischen Untersuchungsschema nach HAASE ist der Major tranquilizer-Effekt zum einen an der Reduzierung des

Skalenwerts "affektive Erregung", zum andern an der Normalisierung eines gesteigerten psychomotorischen Aktivitätsgrads zu erkennen. Daneben kommt den subjektiven Äußerungen der Untersuchten erhöhte Bedeutung zu.
Alle 30 Probanden wiesen vor Behandlungsbeginn eine leicht-, mittel- oder hochgradige affektive Erregung auf. Bei 18 Patientinnen wurde daneben ein gesteigerter psychomotorischer Aktivitätsgrad festgestellt. Bei 21 der 30 Patienten zeigte sich ein Sedierungseffekt des Präparats bereits in der ersten Behandlungswoche, diese gewünschte Wirkung hielt aber in der Mehrzahl der Fälle nicht an. Eine bleibende Stabilisierung sowohl im Bereich der Affektivität als auch in dem der Psychomotorik war nach drei Behandlungswochen lediglich bei neun Patienten gelungen.
Bei den Kranken, bei denen die Prüfung vorzeitig abgebrochen werden mußte, stellten wir sowohl vor Behandlungsbeginn als auch danach hohe Skalenwerte in den Kategorien "affektive Störung" und "psychomotorischer Aktivitätsgrad" fest. Der unzureichende Sedierungseffekt des Präparats bei diesen Patienten ist offensichtlich. Aber auch bei einigen anderen Probanden, bei denen bereits ein antipsychotischer Therapieerfolg registriert worden war, kam es in unvorhergesehener Weise zum Wiederauftreten von teilweise erheblicher Unruhe und Gespanntheit. Bei genauerer Betrachtung setzt sich diese Patientengruppe heterogen zusammen.
Bei Fall 3 standen die Zunahme des psychomotorischen Aktivitätsgrads und der affektiven Erregung am 21. Behandlungstag bei einer Tagesdosis von 1050 mg im Zusammenhang mit einer eindeutigen Akathisie (Sitzunruhe, Trippeln). Diese Phänomene klangen nach Dosisreduktion sofort ab. Interessanterweise wurden einige Tage später bei erneuter Steigerung über die genannte Dosis hinaus weder Sitzunruhe noch gesteigerte psychomotorische Aktivität oder affektive Spannung festgestellt. Bei dieser Patientin trat die antipsychotische Wirkung übrigens erst am 33. Behandlungstag

ein. Bei Fall 10 hingegen war die psychotische Symptomatik am 19. Behandlungstag, also vor Auftreten einer Akathisie als neuroleptischer Begleitsymptomatik, abgeklungen. Hier wurde die Sitzunruhe ab dem 32. Behandlungstag (1050 mg/die) nicht von einer Zunahme der affektiven Erregung begleitet. Die Akathisie war nur leichtgradig (abnormes Spannungsgefühl in den Beinen) und wirkte sich nicht auf die Gehaktivität der Kranken aus, welche sich durchweg träge und antriebsarm zeigte. Bei Fall 12 hatten wir am 14. Behandlungstag die Kompensation der psychotischen Plussymptomatik konstatiert. Zwei Tage später kam es zum Wiederauftreten nächtlicher Unruhe, die teilweise bis in den Morgen hinein anhielt. Wahnideen und Halluzinationen traten trotz dieser affektiven Spannung nicht wieder auf. Obgleich die Dosis weiter gesteigert wurde, besserte sich die subjektiv sehr belastende Schlafstörung nicht, bis die Patientin nach 31 Tagen aus der Prüfung genommen wurde. Eine Akathisie lag bei ihr nicht vor.
Auch bei Fall 15 war die Psychose bereits remittiert (11. Behandlungstag), als sich ab dem 16. Tag und einer Tagesdosis von 1050 mg zunehmend eine neuroleptisch bedingte Sitzunruhe entwickelte. Sie wurde begleitet von einer ebenfalls zunehmenden affektiven Spannung und von diffusen Angstgefühlen, nicht jedoch von paranoid-halluzinatorischen Symptomen, wie sie bei der Aufnahme bestanden hatten. Zuletzt klagte die Patientin über Schlafstörungen, innere Unruhe, Ängstlichkeit und Depressivität, über Zittrigkeit und Mattigkeit trotz quälender Sitzunruhe, sodaß wir die Prüfung am 26. Behandlungstag beenden mußten.
Bei Fall 21 hatten wir am 16. Behandlungstag (1050 mg/die) eine deutliche antipsychotische Wirkung registriert. Die affektive Erregung war vollkommen abgeklungen, lediglich die Krankheitseinsicht bezüglich der paranoiden Wahnideen war noch unvollständig. Nach weiterer Dosissteigerung wurde die Kranke ab dem 25. Behandlungstag (1500 mg/die)

affektiv wieder gespannter. Innerhalb weniger Tage kam es zu einer Reexazerbation der Psychose mit starker Erregung, paranoiden Wahnideen und gesteigerter psychomotorischer Aktivität. Wegen gleichzeitiger Medikamentenverweigerung mußte die Prüfung am 32. Behandlungstag abgebrochen werden.

Schließlich soll noch Fall 29 erwähnt werden. Hier war die antipsychotische Wirkung bereits sehr früh, nämlich am 6. Behandlungstag, deutlich geworden. Die Prüfdosis wurde nach dem Überschreiten der neuroleptischen Schwelle kontinuierlich weiter gesteigert. Am 26. Behandlungstag und bei einer Tagesdosis von 1400 mg wurden Grad 2 der Handschriftveränderung sowie eine leichtgradige Akathisie festgestellt. Bereits einen Tag früher war die Patientin gereizt und gespannt geworden; sie beklagte innere Unruhe, die besonders nach der Einnahme der Mittagsportion der Tabletten auftrat. Auch der psychomotorische Aktivitätsgrad wurde am 28. Behandlungstag mit +1 bewertet. Durch Weglassen der Mittagsdosis, d.h. Reduktion der Tagesmenge um 500 mg, klangen Akathisie und affektive Erregung wieder vollkommen ab. Wir gaben der Patientin stattdessen 200 mg der Prüfsubstanz zur Nacht und konnten dadurch ihre Schlafstörung positiv beeinflussen.

Das Wiederauftreten von Spannung und Unruhe bei Tag oder bei Nacht unter höheren Dosen der Versuchssubstanz kann demnach in Zusammenhang mit grobmotorischen extrapyramidalen Symptomen stehen. Es kann aber auch eine völlig unvorhergesehene sogenannte paradoxe Reaktion darstellen, wie sie auch vereinzelt bei anderen Neuroleptika beschrieben worden ist (29), oder es weist auf eine drohende Reexazerbation der Psychose hin und damit auf eine unzureichende Wirkung des Prüfpräparats.

Von solchen affektiv ungenügend entspannten Patienten wurde die durch das Pharmakon verursachte Tagesmüdigkeit als besonders unangenehm erlebt. Müdigkeit oder Mattigkeit unter

der Therapie wurden von 28 der 30 Patientinnen überwiegend schon in der ersten Prüfungswoche geschildert. In der zweiten Behandlungswoche, bei meist noch unterschwelligen Dosen, empfanden zwei Drittel aller Patienten eine stärkere subjektive Sedierung. Mit wenigen Ausnahmen nahmen die Klagen über den Sedierungseffekt mit steigender Dosierung zu. Die Tagesmüdigkeit wurde von den meisten Probanden als lästig oder beeinträchtigend erlebt. Unter den fünf Patienten, bei denen der Behandlungserfolg vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle eintrat, waren allerdings drei, welche die sedierende Wirkung des Präparats zumindest anfänglich als angenehm beschrieben. Von 16 der 17 Kranken, die unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat zur Kompensation der psychotischen Plussymptome kamen, war vor diesem Zeitpunkt Tagesmüdigkeit angegeben worden. Es handelte sich in sechs Fällen um leichte, in sechs Fällen um deutliche und in vier Fällen um starke Müdigkeit. Hinzu kommt ein fünfter Fall mit starker Tagesmüdigkeit (Fall 24), bei dem diese jedoch erst nach dem antipsychotischen Effekt auftrat.

Als besonders negativ werteten es die Patientinnen, daß sie zwar tagsüber müde und abgeschlagen waren, dennoch nachts aber nicht besser schlafen konnten. Besonders groß war die Diskrepanz zwischen nächtlicher Unruhe und Tagesmüdigkeit z.B. bei Fall 4. Auch die Patientin mit der Fallnummer 12 litt unter einer derartigen Beeinträchtigung und äußerte nach Abschluß der Prüfung wörtlich: "Auf die Tabletten habe ich nachts nicht geschlafen und war tagsüber müde. Auf die Spritzen fühle ich mich viel besser."

Initial fanden wir bei vier Fünftel der Patienten eine Ein- oder Durchschlafstörung. Unter der Behandlung mit der Prüfsubstanz besserten sich diese bei sieben Fällen, bei elf weiteren blieben sie unbeeinflußt. Bei immerhin sieben Kranken kam es zu einer Verschlechterung des Schlafvermögens, bzw. eine Schlafstörung trat während der Prüfung

überhaupt erst auf. Mit einer anderen Dosierungsanordnung hätten wir möglicherweise ein günstigeres Ergebnis ermitteln können, nachdem wir bei Fall 29 herausfanden, daß das Weglassen der Mittagsdosis und die Gabe von 200 mg der Prüfsubstanz zur Nacht eine Besserung des Schlafvermögens und eine Verminderung der Tagesmüdigkeit erbrachten. Bei Fall 30 wurde allerdings keine Beeinflussung der Schlafstörung bemerkt trotz zusätzlicher Gabe von 100 mg CIBA Go-3315 A als Nachtmedikation.
Bei der üblichen Verteilung auf drei Gaben am Morgen, Mittag und Spätnachmittag hatte das Präparat keinen wesentlichen schlaffördernden Effekt. In Einzelfällen mag die Verschlechterung des Schlafvermögens auch als Nebenwirkung des Pharmakons aufzufassen sein im Sinne eines inversen Schlaftyps mit Somnolenz am Tage und Schlaflosigkeit in der Nacht, wie er gelegentlich in der Literatur über Butyrophenone erwähnt wurde (21, 3).
Auf jeden Fall bedurften 22 der 30 Patienten der zusätzlichen Verordnung eines Hypnotikums.

F. Im Anschluß an die Abnahme der Schriftproben wurden die Probandinnen täglich vom Pflegepersonal nach körperlichen Beschwerden gefragt. Dabei konnten verschiedene, vorwiegend vegetative Nebenwirkungen, die auf dem Verlaufskontrollbogen für das Pflegepersonal verzeichnet sind, unterstrichen und spontane Äußerungen zusätzlich eingetragen werden.
Es wurden sehr viel mehr unerwünschte Nebenwirkungen beklagt als nach den Voruntersuchungen mit dem Prüfpräparat erwartet worden war. In diesen hatte man der Substanz eine ausgezeichnete Verträglichkeit bescheinigt, d.h. keine Beeinflussung der Organfunktionen und der Laborwerte und als gelegentliche Nebenwirkungen lediglich Schlaflosigkeit, Erregung, Kopfschmerzen, Schwächegefühl und Müdigkeit. Die höhere Rate und größere Vielfalt der Nebenwirkungen in unserer Studie mögen vordringlich auf die höheren Dosierungen

zurückzuführen sein, wenngleich gerade die vegetativen Zeichen häufig schon bei niedrigen Dosen deutlich wurden. Auch unser Prüfungsdesign, in dem die Patienten mit täglichen Fragen nach Nebenwirkungen konfrontiert wurden, könnte sich auf die Quantität ausgewirkt haben.
Ob alle angegebenen Beschwerden tatsächlich auf die Einnahme des Prüfpräparats zurückzuführen sind, erscheint zweifelhaft. Bei psychotischen Patienten ist es nicht immer einfach, pharmakogene Nebenwirkungen von krankheitsbedingten Körperfühlstörungen oder von Auswirkungen interkurrenter somatischer Erkrankungen zu trennen.
So ist zu vermuten, daß die Herzbeschwerden, die bei Fall 11 in der produktiv-psychotischen Krankheitsphase auftraten, im wesentlichen Ausdruck einer psychischen Fehlverarbeitung waren, ähnlich wie die Magenbeschwerden bei Fall 8. Bei Fall 4 könnte die Magen-Darm-Symptomatik, die sich bei hoher Dosierung bemerkbar machte, eher organischer Genese gewesen sein; diese Patientin litt an Sklerodermie.
Eindeutiger war der Zusammenhang zwischen der Einnahme der Prüfsubstanz und den vegetativen Nebenwirkungen, wie sie besonders bei den Fällen 17 (starke Sedierung, Kopfdruck, Blutdruckabfall, Mundtrockenheit), 22 (Schwindel, Kollaps, Mundtrockenheit, Tremor, Übelkeit, Akkommodationsstörungen) und 25 (Blutdruckabfall, Schwindel, Mundtrokkenheit, Tremor, Tachykardie) auftraten. Hier war in aller Regel die dosisabhängige Zunahme der Beschwerden nachweisbar.
Als häufigste Nebenwirkung außer der oben beschriebenen unangenehmen Tagesmüdigkeit wurde ein blutdrucksenkender Effekt des Präparats bei 19 Patienten registriert. Zwei Probanden hatten während der Prüfung einen orthostatischen Kollaps, nämlich Fall 15 am 8. Behandlungstag bei 650 mg/die und Fall 22 am 22. Tag bei 900 mg/die.
Je 13 Patienten klagten über abdominelle Beschwerden bzw. über Mundtrockenheit. Je elf Patienten gaben Schwindel bzw.

Händezittern an. Dabei trat der vegetative Tremor ziemlich regellos bei den unterschiedlichsten Dosen auf, z.B. bei Fall 1 erst bei 2000 mg/die am Ende der Prüfung, bei Fall 25 hingegen nur in den ersten drei Behandlungstagen bis zu einer Tagesdosis von 400 mg.
Seltener kam es zu Herzbeschwerden, insbesondere Tachykardien (acht Fälle), zu Kopfschmerzen (sechs Fälle) und zu Akkommodationsstörungen (drei Fälle). Lediglich einmal wurden eine Hypersalivation bzw. ein vermehrter Harndrang genannt, in keinem Fall jedoch eine Harnverhaltung, wie sie bei anderen anticholinerg wirkenden schwach potenten Neuroleptika häufiger auftritt.
Fall 22 hatte die die größte Anzahl verschiedener Beschwerden zu beklagen: neben den oben beschriebenen sechs vegetativen Nebenwirkungen wurden noch Kopfdruck, Hautrötung und eine leichte Erhöhung der Körpertemperatur ohne erkennbare Ursache registriert. Bei Fall 17 wurden sieben und bei Fall 25 sechs unterschiedliche Nebenwirkungen genannt. Am beeinträchtigendsten erlebt und als die einzigen Nebenwirkungen mit dem Schweregrad 3 bewertet wurden die Magenbeschwerden bei den Fällen 4 und 8. Bei beiden waren diese körperlichen Symptome mitverantwortlich für die vorzeitige Beendigung der Prüfung.
Nach dem Abschluß der Behandlung mit der Versuchssubstanz wurden in jedem Fall die laborchemischen Routineuntersuchungen wiederholt. Diese Kontrollen erbrachten nur in zwei Fällen eine Abweichung gegenüber den Ausgangswerten, die in Zusammenhang mit dem Präparat stehen könnte. Es handelt sich zum einen um die Erniedrigung der Leukozytenzahl bei Fall 30 (bei sonst unauffälligem Blutbild), zum anderen um die leichtgradige Erhöhung zweier Lebertransaminasen am Ende der Prüfung bei Fall 28. Diese Patientin hatte allerdings auch das Schlafmittel Dormopan und das Antihypotonikum Akrinor erhalten. Ansonsten ergaben sich keine Hinweise für eine Leberbelastung durch das Präparat trotz der

hohen Milligrammdosen. Während der Prüfung normalisierten sich sogar bei drei Probandinnen initial erhöhte Leberwerte. Es fanden sich auch keine sonstigen Indizien für eine Beeinflussung des hämatopoetischen Systems. Bis auf ganz wenige Ausnahmen lagen alle anderen Laborparameter sowohl vor als auch nach dem Medikamentenversuch im Normbereich. In dieser Hinsicht konnten demnach die positiven Ergebnisse der Voruntersuchungen überzeugend bestätigt werden.

Betrachten wir die Begleitmedikation, die für die einzelnen Patienten in den Ergebnissen aufgelistet wurde, so ist außer der einmaligen Gabe eines Antiparkinsonmittels bei Fall 20 lediglich noch die Verordnung von blutdruckstabilisierenden Arzneimitteln bei zehn Kranken für die Beurteilung der Verträglichkeit des Prüfpräparats von Bedeutung. Seiner blutdrucksenkenden Wirkung mußte bei Fall 22 sogar mit zwei Antihypotonika entgegengewirkt werden.

Unter Berücksichtigung der obengenannten Faktoren sowie der spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen wurde die Verträglichkeit des Neuroleptikums CIBA Go-3315 A zusammenfassend beurteilt. Wir stuften sie in vier Fällen als sehr gut und in fünf Fällen als gut ein, d.h. die Patienten hatten keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen. Bei sieben Fällen war die Verträglichkeit befriedigend; bei zehn Fällen waren stärkere Abstriche zu machen. Ganz unbefriedigend wurde das Präparat bei den Fällen 15 und 22 vertragen, die beide unter der Behandlung kollabierten und auch eine Fülle anderer Begleitsymptome zu beklagen hatten. Schließlich konnte die Verträglichkeit bei den Fällen 4 und 8 nur als schlecht klassifiziert werden, da beide wegen Magenbeschwerden aus der Prüfung genommen werden mußten.

Dieses Resultat ist sehr viel negativer als nach den Voruntersuchungen zu erwarten war. Für die Diskrepanz dürften die weit höheren Dosierungen unserer Prüfung, aber auch

vermutlich unterschiedliche Beurteilungskriterien von Bedeutung sein.

G. Die abschließende Beurteilung des Behandlungserfolgs orientiert sich in erster Linie an der antipsychotischen Wirkung der Prüfsubstanz, berücksichtigt aber auch ihre sedierenden Eigenschaften und die Begleit- und Nebenwirkungen.
Auf dieser Grundlage konnten wir nur bei drei Patientinnen einen uneingeschränkten Therapieerfolg registrieren, d.h. eine vollständige Remission der Psychose ohne Beeinträchtigung durch das Pharmakon selbst.
Bei elf Fällen wurde zwar eine sehr gute antipsychotische Wirkung erzielt, es traten jedoch unerwünschte und störende Nebenwirkungen auf.
Eine Kompensation der Plussymptomatik bei noch unvollständiger Krankheitseinsicht (und guter bis befriedigender Verträglichkeit) stellten wir bei weiteren 10 % der Patienten fest.
Diesen 17 positiven Verläufen stehen zwölf Patientinnen gegenüber, bei denen wir nur eine geringfügige oder gar keine Besserung, bzw. sogar eine Verschlechterung beobachten mußten, z.T. noch verbunden mit einer mangelhaften Verträglichkeit.
Wir müssen deshalb resümieren, daß dieses schwach potente Neuroleptikum nicht die in es gesetzten Erwartungen erfüllt hat und für die Behandlung akuter schizophrener Psychosen wenig geeignet ist. Seine antipsychotische Wirksamkeit ist nicht mit der stark potenter Neuroleptika vergleichbar. Soweit die Kompensation der Plussymptomatik überhaupt gelang, waren dazu z.T. sehr hohe Dosierungen und entsprechend lange Behandlungszeiträume notwendig.
Das Präparat besitzt die bei einem schwach potenten Neuroleptikum erwartete Major tranquilizer-Wirkung. Diese bewirkte jedoch neben der affektiven Entspannung in der Regel auch eine unangenehme Sedierung am Tage verbunden mit

Störungen des Nachtschlafs. Beides schränkt die Verwendbarkeit des Pharmakons stark ein, zumal die relativ häufigen vegetativen Nebenwirkungen und die gelegentliche Neigung zur Provokation von Unruhe und Spannung bei höheren Dosen belastend hinzukommen.
Die Langzeitbehandlung bzw. -prophylaxe chronischer schizophrener Psychosen wird von den verfügbaren Depotneuroleptika bei kunstgerechter individueller Dosierung oberhalb der neuroleptischen Schwelle in viel sinnvollerer Weise geleistet (30) als mit einem sehr schwach potenten Neuroleptikum wie unserem Prüfpräparat.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst ein kurzer Abriß gegeben über die historische Entwicklung der Neuroleptika und über ihre strukturchemische Einteilung. Es wird über das Wirkungsspektrum der Neuroleptika im pharmakologischen Versuch referiert und kurz auf die Ergebnisse der biochemischen Grundlagenforschung eingegangen. Für die klinische Anwendung der Neuroleptika haben sich die von HAASE geprägten Begriffe "neuroleptische Schwelle", "neuroleptische Potenz", "neuroleptisch-therapeutische Breite" und "Disposition zur neuroleptischen Wirkung" als wesentlich erwiesen. Es werden im besonderen die Vor- und Nachteile der schwach potenten Neuroleptika dargestellt.
Aufgabe dieser Untersuchung war es, ein noch nicht auf dem Markt befindliches Butyrophenon-Derivat einer offenen klinischen Prüfung zu unterziehen. Es sollten Eindrücke gewonnen werden über die antipsychotische Wirkung des Präparats, insbesondere seinen Major tranquilizer-Effekt, sowie über seine Begleit- und Nebenwirkungen.
Besondere Beachtung war der neuroleptischen Schwelle zu widmen und damit der Ermittlung der neuroleptischen Potenz des Pharmakons. Zur Verlaufsdokumentation sollte das modifizierte neuroleptische Untersuchungsschema nach HAASE dienen, in dem Psychopathologie und Verhalten der Probanden in Rating scales erfaßt und extrapyramidale und andere Nebenwirkungen registriert werden. Neu entwickelt wurde ein zusätzlicher Verlaufsbeobachtungsbogen für das Pflegepersonal.
13 ausführlichen Fallbeschreibungen schließen sich im Hauptteil der Arbeit die tabellarisch dargestellten Untersuchungsergebnisse und deren detaillierte Diskussion an:
Zwischen Oktober 1974 und Juli 1975 wurden 30 weibliche Patienten, die wegen einer akuten paranoiden Psychose zur stationären Aufnahme in die Pfalzklinik Landeck kamen,

mit dem Prüfpräparat behandelt. Der Versuchsplan konnte im wesentlichen eingehalten werden. Die Durchführung des Handschrifttests gestaltete sich durch Mithilfe des Pflegepersonals problemlos.
Nach einem neuroleptikafreien Intervall von drei bis sieben Tagen, in denen Leerschriften abgenommen wurden, wurde die Prüfsubstanz einschleichend dosiert. Die Dosissteigerung erfolgte in der Regel kontinuierlich, in einigen Fällen mußte individuellen Gesichtspunkten Rechnung getragen werden. Es wurden teilweise sehr hohe Milligrammdosen verabreicht (maximal 2400 mg/die). Die mittlere Tagesdosis betrug 1002,7 mg, die durchschnittliche Behandlungsdauer 33 Tage.
Von 27 der 30 Patienten wurde die neuroleptische Schwelle nach durchschnittlich 13,3 Behandlungstagen überschritten. Die mittlere neuroleptische Schwellendosis errechneten wir mit 866,67 mg/die. Die statistische Auswertung zeigt, daß sich 16 Fälle im 1s-Normbereich befinden, nur ein Fall liegt jenseits des 2s-Normbereichs. Die Verteilung der auf das Körpergewicht bezogenen Schwellendosen ist fast identisch. Das geprüfte Butyrophenonderivat ist demnach ein sehr schwach potentes Neuroleptikum, das nur ein Drittel der Potenz von Chlorpromazin besitzt.
Bei 13 Patientinnen wurden grobmotorische extrapyramidale Begleitsymptome, vor allem Akathisie oder Rigor, festgestellt. Diese waren zumeist wenig beeinträchtigend und traten erst bei sehr hohen Dosen (im Mittel bei 1534,6 mg/die) auf. Eine sichere Korrelation zu Grad 2 oder 3 der Handschriftveränderung konnte nicht gefunden werden. Die neuroleptisch-therapeutische Breite dieses Pharmakons ist mit durchschnittlich 741,7 mg sehr günstig.
Die antipsychotische Wirkung der Prüfsubstanz ist hingegen nicht sehr überzeugend. 10 der 30 Patienten mußten als Therapieversager vorzeitig aus dem Versuch genommen werden. Bei zwei weiteren Kranken zeigte sich kein wesent-

licher antipsychotischer Effekt trotz langfristiger Behandlung. Bei einer Patientin hatte sich die Psychose bereits in der Wash out-Phase gebessert.
Somit wurde nur bei 17 Patienten eine deutliche und anhaltende Kompensation der Plussymptomatik registriert. Die mittlere Prüfdauer bis zum Therapieerfolg betrug 17,9 Tage, die mittlere wirksame Tagesdosis 991,18 mg.
Wegen der langsam einschleichenden Dosierung war die Verteilung der Besserungen in Bezug zur neuroleptischen Schwelle weniger eindeutig als bei anderen Prüfungen, in denen stärker potente Neuroleptika eine rasche Schwellenüberschreitung und einen meist ebenso raschen Behandlungserfolg bewirkten. In unserer Studie remittierten fünf Fälle bereits vor Überschreiten der neuroleptischen Schwelle, sechs Fälle in direktem Bezug zu ihr und sechs weitere Fälle erst längere Zeit nach der Handschrifteinengung.
Es zeigte sich, daß bei diesem sehr schwach potenten Neuroleptikum die "reine" neuroleptische Wirkung von der Major tranquilizer-Wirkung überlagert wird.
Letztere offenbarte sich als deutliche affektiv entspannende und beruhigende Wirkung. Sie wurde allerdings von vielen Probanden als unangenehm erlebt, da sie z.T. erhebliche Tagesmüdigkeit hervorrief. Am Tage verabreicht, zeigte das Präparat keine positive Beeinflussung des Schlafvermögens, gelegentlich kam es bei hohen Dosen sogar zu vermehrten Schlafstörungen und zum Wiederauftreten von Unruhe.
Vegetative und andere unerwünschte Nebenwirkungen wurden häufiger geklagt als erwartet, wohingegen die Laborwerte nicht negativ beeinflußt wurden. Insgesamt war die Verträglichkeit des Medikaments bei fast der Hälfte der Fälle nur unbefriedigend. Lediglich bei drei Patienten wurde ein sehr guter Therapieerfolg ohne Nebenwirkungen registriert.
Abschließend ist festzustellen, daß der klinische Eindruck,

den wir von der Prüfsubstanz gewannen, weit hinter den durch die Voruntersuchungen erzeugten Erwartungen zurückblieb. Es handelt sich um ein Neuroleptikum von sehr schwacher Potenz, das zwar affektiv sedierende Eigenschaften besitzt, mit dem aber die Kompensation psychotischer Plussymptome weniger rasch und weniger sicher zu erreichen ist als mit stark potenten Neuroleptika. Hauptergebnis dieser Arbeit bleibt somit die Ermittlung der neuroleptischen Potenz des Pharmakons anhand der bewährten Untersuchungsmethode nach HAASE. Dazu finden sich im Anhang graphische Darstellungen und Abbildungen typischer Handschriftproben.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDEN, N.-E. et al.: Receptor Activity and Turnover of Dopamine and Noradrenaline after Neuroleptics. Europ. J. Pharmacol. 11 (1970) 303 - 314.
2. ANGST, J. et al.: Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 399 - 405.
3. BAN, T.: Psychopharmacology. Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1969.
4. BAN, T.: Haloperidol and the Butyrophenones. Psychosomatics 14 (1973) 286 - 297.
5. BARTHOLINI, G. et al.: Dopaminergic Regulation of Cholinergic Neurons in the Striatum: Relation to Parkinsonism. In: MCDOWELL, F. H., A. BARBEAU (Eds.): Advances in Neurology, Vol. 5. Raven Press, New York 1974.
6. BENKERT, O., H. HIPPIUS: Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
7. BENTE, D. et al.: Zur Dokumentation medikamentöser Wirkungen bei der psychiatrischen Pharmakotherapie. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 11 (1961) 886 - 889.
8. BENTE, D. et al.: Extrapyramidal-motorische und elektro-enzephalographische Reaktivität unter neuroleptischer Medikation. Pharmakopsychiat. 1 (1968) 27 - 45.
9. BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie. 13. Aufl. Springer, Berlin-Göttingen 1975.
10. BOHACEK, N. et al.: Extrapyramidale Symptome bei der Anwendung von Psychopharmaka. Fortschr. Neurol. Psychiat. 31 (1963) 565 - 570.
11. BÜRKI, H.R. et al.: Clozapine and the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia, a Critical Appraisal. Pharmakopsychiat. 8 (1975) 115 - 121.

12. CARLSSON, A.: Der Beitrag der Arzneimittelforschung zum Verständnis der Schizophrenie. Wien. med. Wschr. 125 (1975) 308 - 317.
13. CLEMENT-CORMIER, Y. C. et al.: Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase in Mammalian Brain: A Possible Site of Action of Antipsychotic Drugs. Proc. Natl. Acad. Sc. (USA) 71 (1974) 1113 - 1117.
14. Clinical Orientation on CIBA 3315 A - Go. CIBA of India Ltd. 1974.
15. DEGKWITZ, R.: Wirkungsprinzipien moderner Psychopharmaka. In: HEINRICH, K. (Hrsg.): Pharmako-psychiatrische Probleme in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart 1969.
16. FLEGEL, H.: Zur Dokumentation und Auswertung psychiatrisch-klinischer Verlaufsgegebenheiten für die Erprobung von Psychopharmaka anläßlich Thioridazinmedikation. Nervenarzt 33 (1962) 112 - 116.
17. FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. Nervenarzt 28 (1957) 504 - 509.
18. FUXE, K., T. HÖKFELT: Nachweis psychopharmakabedingter Veränderungen in zentralen Monoaminneuronen mit der histochemischen Fluoreszenztechnik. Triangle 10 (1971) 73 - 84.
19. HAASE, H.-J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. Nervenarzt 25 (1954) 486 - 492.
20. HAASE, H.-J.: Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen (Largactil) und dem Rauwolfia-alkaloid Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms. Nervenarzt 26 (1955) 507 - 510.
21. HAASE, H.-J.: Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidaler Symptomatik. Fortschr. Neurol. Psychiat.

29 (1961) 245 - 268.

22. HAASE, H.-J.: Die Beeinflussung psychomotorischer Aktivität bei neuroleptischer und antidepressiver Behandlung. Nervenarzt 33 (1962) 116 - 124.
23. HAASE, H.-J.: Intensität und Äquivalenz neuroleptischer Wirkung und ihre therapeutische Bedeutung. Nervenarzt 33 (1962) 213 - 220.
24. HAASE, H.-J.: Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 505 - 514.
25. HAASE, H.-J., P. A. J. JANSSEN: The Action of Neuroleptic Drugs. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam 1965.
26. HAASE, H.-J. et al.: Klinisch-neuroleptische Prüfung von Tiotixen, einem Thioxanthen-Derivat, unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17 (1967) 1043 - 1047.
27. HAASE, H.-J. et al.: Klinische Prüfung eines neuen Langzeitneuroleptikums (Fluspirilene) unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle. Nervenarzt 39 (1968) 275 - 279.
28. HAASE, H.-J. et al.: Disposition zur neuroleptischen Schwelle, Pharmakopsychiat. 1 (1968) 45 - 54.
29. HAASE, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart-New York 1972.
30. HAASE, H.-J.: Zur Pharmakotherapie bei Schizophrenien. In: HUBER, G. (Hrsg.): Therapie, Rehabilitation und Prävention schizophrener Erkrankungen. Schattauer, Stuttgart-New York 1976.
31. HASSELMEYER, H.: Klinisch-neuroleptische Untersuchung eines Neuroleptikums aus der Phenothiazin-Reihe unter besonderer Berücksichtigung der Feinmotorik. Med. Diss. Düsseldorf 1967.

32. HEINRICH, K. et al.: Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherapie. Pharmakopsychiat. 1 (1968) 169 - 195.

33. HELMCHEN, H. et al.: Über Blutzellschädigungen durch trizyklische Psychopharmaka. Dtsch. Ärztebl. 43 (1975) 2961 - 2964.

34. HORN, A. S., S. H. SNYDER: Chlorpromazine and Dopamine: Conformational Similiarities that Correlate with the Antischizophrenic Activity of Phenothiazine Drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 68 (1971) 2325 - 2328.

35. HORNYKIEWICZ, O.: Gegenwärtiger Stand der Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. Pharmakopsychiat. 1 (1968) 6 - 17.

36. JACOBI, P., H. H. MAXION: Psychomotorik vor Erreichen der neuroleptischen Schwelle. Untersuchungen nach Gabe von Perphenazin. Pharmakopsychiat. 8 (1975) 366 - 374.

37. JANKE, W.: Psychodiagnostische Methoden in der Human-Psychopharmakologie. Wiss. Dienst Sandoz, Nürnberg 1977.

38. JANSSEN, P. A. J. et al.: Chemistry and Pharmacology of CNS Depressants Related to 4-(4-Hydroxy-4-phenylpiperidino) butyrophenone. J. Med. Pharmaceut. Chem. 1 (1959) 281 - 283.

39. JÜNTGEN, H.-L.: Butyrophenone. Mat. Med. Nordm. 29 (1977) 138 - 149.

40. KANIG, K.: Stützen biochemische Befunde die klassischen nosologischen Einteilungen der endogenen Psychosen? In: HEINRICH, K. (Hrsg.): Zur Kritik der psychiatrischen Nosologie. Schattauer, Stuttgart-New York 1975.

41. KEITEL, P.: Klinische Untersuchungen zur neuroleptischen Wirksamkeit von Triperidol unter besonderer Berücksichtigung der extrapyramidalen Feinmotorik. Med. Welt 26 (1963) 1380 - 1384.

42. KEMPERDICK, K. T. et al.: Behandlung schizophrener Psychosen mit schwach potenten Neuroleptika. Med. Klinik 62 (1967) 1512 - 1515.

43. KLAWANS, H. L. et al.: Pathophysiology of Schizophrenia and the Striatum. Dis. Nerv. Syst. 33 (1972) 711 - 719.

44. KLINE, N. S., L. BAER: Psychotropic Drugs. N. Y. State J. Med. 72 (1972) 2170 - 2174.

45. KNOPP, W.: Explorations in the Assessment and Meaning of the Subclinical Extrapyramidal Effect of Neuroleptic Drugs. Pharmakopsychiat. 1 (1968) 54 - 62.

46. KUSCHINSKY, K.: Zum zellulären Wirkungsmechanismus von Neuroleptika. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1405 - 1408.

47. LAUBER, H.: Studie zur Frage der Krankheitsdauer unter Behandlung mit Psychopharmaka. Nervenarzt 35 (1968) 488 - 491.

48. LEHMANN, H. E.: Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia. Schizophrenia Bull. 1 No. 13 (1975) 27 - 45.

49. LINDE, O. K.: Zum Stand der Psychopharmakologie - Portrait eines Neuroleptikums. Pharmazeut. Zeitg. 121 (1976) 1695 - 1704.

50. LJUNGBERG, T., U. UNGERSTEDT: Classification of Neuroleptic Drugs According to Their Ability to Inhibit Apomorphine-Induced Locomotion and Gnawing: Evidence for Two Different Mechanisms of Action. Psychopharmacol. 56 (1978) 239 - 247.

51. MAJTENYI, G.: Penfluridol - das erste perorale Wochenpsychopharmakon. Neurol. Psychiat. (psycho) 1 (1975) 44 - 49.

52. MATUSSEK, N.: Theoretische Grundlagen der Therapie mit Neuroleptika und Antidepressiva. Med. Welt 27 (1976) 508 - 511.

53. MELTZER, H. Y.: Biochemical Studies in Schizophrenia.

Schizophrenia Bull. 2 No. 1 (1976) 10 - 18.

54. MELTZER, H. Y., S. M. STAHL: The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: a Review. Schizophrenia Bull. 2 No. 1 (1976) 19 - 76.

55. NIELING, C.: Klinisch-neuroleptische Prüfung von Taxilan (Perazin) und Melleril (Thioridazin). Med. Diss. Düsseldorf 1966.

56. PLETSCHER, A.: Dopaminerg-cholinerge Wechselwirkung im zentralen Nervensystem. Wien. med. Wschr. 21 (1975) 322 - 324.

57. PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie. 2. Aufl. Hoffmann-La Roche, Grenzach 1971.

58. PÖLDINGER, W., P. SCHMIDLIN: Index Psychopharmacorum. 4. Aufl. Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1972.

59. RANDRUP, A., J. MUNKVAD: Behavioral Stereotypes Induced by Pharmacological Agents. Pharmacopsychiat. 1 (1968) 18 - 26.

60. SAUERLAND, L.: Klinisch- neuroleptische Prüfung von Thiothixen, einem Thiaxanthen-Derivat, unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle. Med. Diss. Düsseldorf 1968.

61. SCHNEIDER, K.: Klinische Psychopathologie. 7. Aufl. Thieme, Stuttgart 1966.

62. SEEMAN, P., T. LEE: Antipsychotic Drugs: Direct Correlation Between Clinical Potency and Presynaptic Action on Dopamine Neurons. Science 188 (1975) 1217 - 1219.

63. SEYFRIED, C.: Neurochemische Mechanismen der Beeinflussung der synaptischen Reizübertragung durch Psychopharmaka. Vortrag, geh. am 6. 7. 1977 i. d. Pfalzklinik Landeck.

64. SMYTHIES, J. R.: The Mechanism of Action of Drugs Used in the Treatment of Schizophrenia. Clin. Trials J. Suppl. 2 (1971), 9 - 18.

65. SNYDER, S. H.: Amphetamine Psychosis: A "Model" Schi-

zophrenia Mediated by Catecholamines. Amer. J. Psychiat. 130 (1973) 61 - 67.

66. STEINIG, A.: Klinisch-experimentelle Prüfung schwach potenter Neuroleptika. Med. Diss. Düsseldorf 1966.
67. STILLE, G., HIPPIUS, H.: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. Pharmakopsychiat. 4 (1971) 182 - 191.
68. TORREY, E. F., M. R. Peterson: Schizophrenia and the Limbic System. Lancet 2 (1974) 942 - 946.
69. VENNING, G. R.: A Hypothesis Concerning a Site of Action of Tranquilizing Drugs and the Significance of Associated Extrapyramidal Motor Phenomena. J. New Drugs 3 (1963) 351 - 355.
70. WALLIS, W. A., H. R. ROBERTS: Methoden der Statistik. Rowohlt, Reinbek 1972.
71. WITTENBORN, J. R. (Ed.): Guidelines for Clinical Trials of Psychotropic Drugs. Pharmakopsychiat. 10 (1977) 205 - 231.

X. ANHANG

Abb. 1 : Verlaufsbeobachtungsbogen für den Arzt
Abb. 2 : Verlaufskontrollbogen für das Pflegepersonal
Abb. 3 : Vordruck für die Handschriftproben
Abb. 4 : Memo zu den Handschriftproben (für die Station)
Abb. 5 : Graphische Darstellung der neuroleptischen Schwellendosen
Abb. 6 : dto.
Abb. 7 : Statistische Verteilung der neuroleptischen Schwellendosen
Abb. 8a/b: Kompensation der Plussymptomatik in Bezug zur neuroleptischen Schwelle (Vergleich)
Abb. 9 ff: Typische Schriftproben

VERLAUFSBEOBACHTUNG DURCH DEN ARZT

tient:.......................................Fall-Nr.:.................

T	D	GHV	PMAG	Plussymptome					Grobmotorik					Nebenwirkungen
				K	A	P	H	G	H	R	T	A	F	

TÄGLICHE VERLAUFSKONTROLLE DURCH DAS PFLEGEPERSONAL

1. Dosierung:.....

2. (ggf.) RR:.....

3. Schweregrad der Handschriftveränderung:

-- 0 -- 1 -- 2 -- 3 -- +

(bei Veränderung zum Vortag dem Arzt vorlegen!)

gesehen:.....

4. Psychomotorischer Aktivitätsgrad:

-- -1 -- 0 -- +1 -- +2 -- +3 -- +

5. Nachtschlaf:

-- gut -- leicht gestört -- schwer gestört -- +

-- Einschlafstörung -- Durchschlafstörung -- +

6. Neben- und Begleitwirkungen:

zB. Müdigkeit, Mattigkeit, Mundtrockenheit, Speichelfluß, Blutdruckabfall, Schwindel, Herzklopfen, Kollaps, Übelkeit, Erbrechen, Akkommodationsstörungen, Hautreaktionen, +

weiteres:.....

+Zutreffendes bitte unterstreichen

Abb. 3

SCHRIFTPROBE

.....Stat.: ..... Fall-Nr:.....

chter:..... Med.:.....

ndlungstag:..... Datum.....Zeit.....

---

iben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne

ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

MEMO ZU DEN HANDSCHRIFT PROBEN:

Handschriftproben immer unter gleichen Bedingungen: Text; Art und Größe d. Papiers, Kugelschreiber, Unterlage, Raum, Schreibtisch, etc. Schreibzeit max. 4 Min.. Um ein pausenloses Schreiben zu gewährleisten, hat die Schriftabnahme nur in Gegenwart d. Untersuchers zu erfolgen. (evtl. mehrere Pat. gleichzeitig)
3 Schriftproben aus d. medikamentfreien Beobachtungstagen. Die kleinste dieser drei Proben gilt als Lagerschrift.
Vom 1. Behandlungstage an tägliche Schriftprobe zur möglichst gleichen Tageszeit bis zum Auftreten feinmotorischer extrapyramidaler Symptome (a. Schriftversteifung: die Schrift verliert an Schwung; b. Schriftverengung: die Zeilen werden kürzer; c. Schriftverkürzung: die einzelnen Buchstaben werden kürzer; d. verminderte Rechtsläufigkeit; e. Zittrigkeit).

Danach täglich Vergleich und Graduierung d. Handschriftveränderung.

Schwerdegrad I.:
Leichte Symptome von Steifheit, ein wenig engere und kleinere Schrift, oft nur durch Übereinanderlegen der Schriftprobenblätter festzustellen. In einigen Fällen leichte Verringerung d. Rechtsschrägheit oder Rechtsläufigkeit, manchmal Zeichen von Tremor.

Schwerdegrad II.:
Die gleichen Symptome wie bei 1, nur ausgeprägter. Z.B. wenn die Handschrift so eng wird, daß eine Zeile nur noch 2/3 bis 3/4 so lang ist wie in d. Lagerschrift, oder wenn sie soviel kleiner ist, daß man es sehen kann, ohne die Blätter mit den Schriftproben übereinanderzulegen.

Schwerdegrad III.:
Hier treffen wieder dieselben Symptome zu, allerdings sind sie noch auffälliger. Z.B. sind die Zeilen 1/2 bis 2/3 so lang wie vor der Behandlung. Die einzelnen Buchstaben sind entsprechend kleiner und enger aneinandergereiht. Manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich wird. Schließlich kann mancher Pat. nicht mehr als 2 - 3 Zeilen schreiben, weil sein Arm oder seine Hand sich so versteift haben, daß nur eine zittrige Linie noch zu sehen ist.

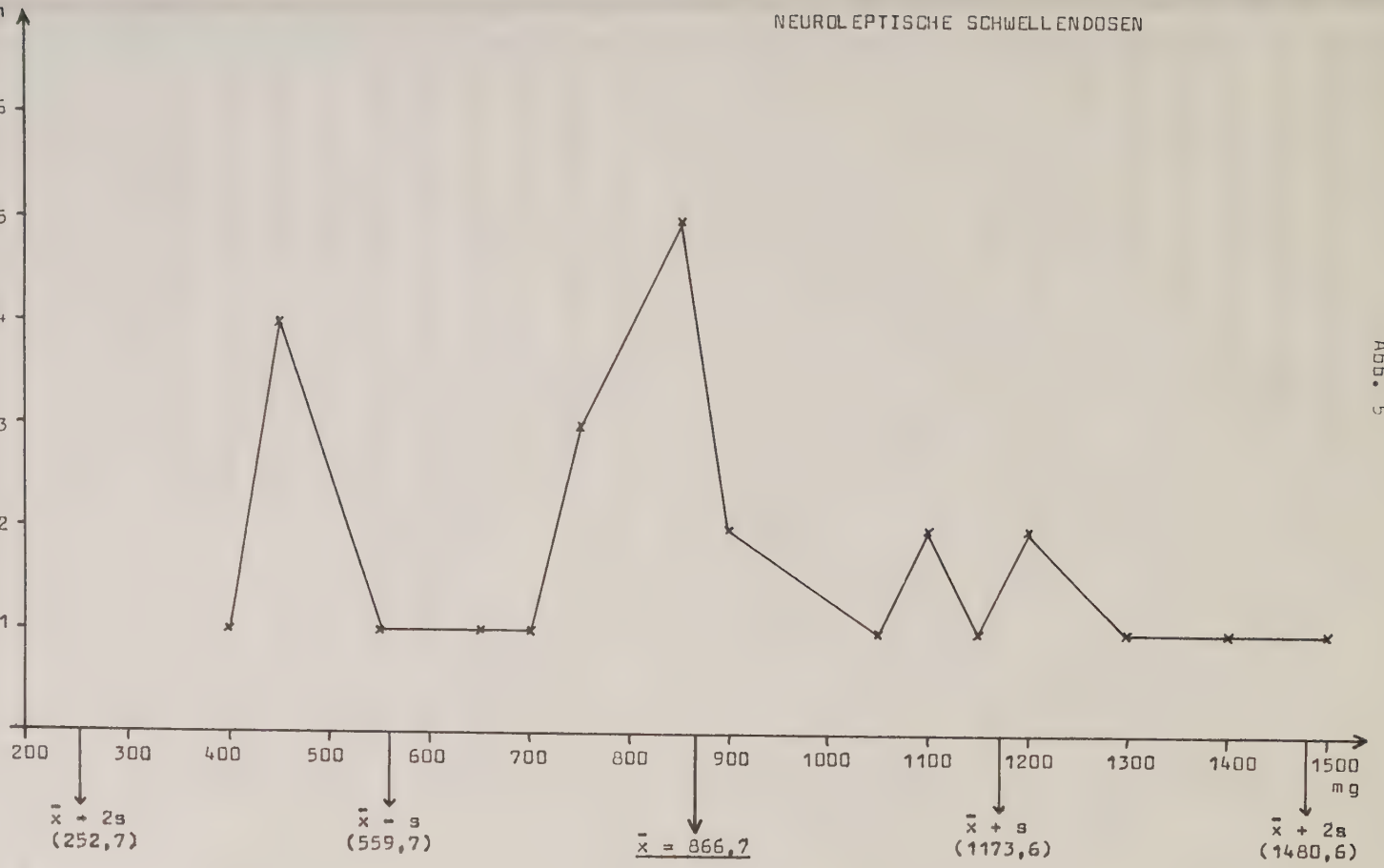
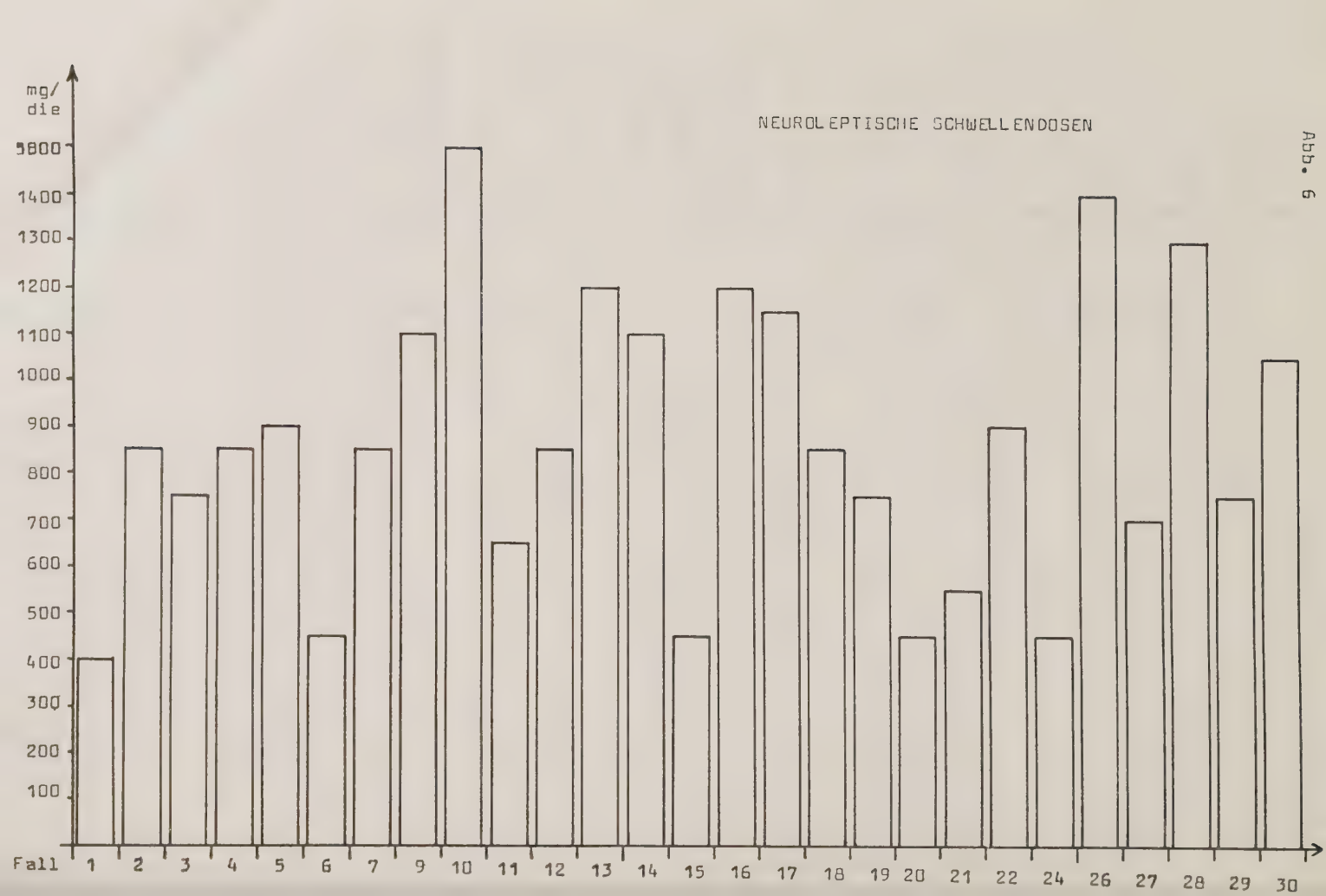
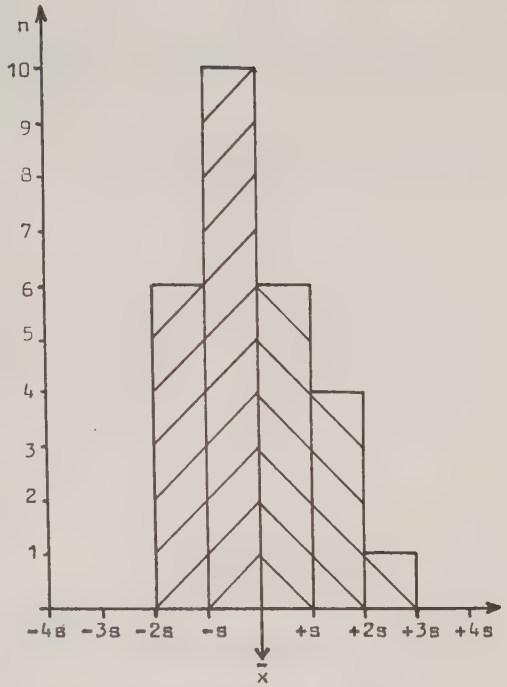

NEUROLEPTISCHE SCHWELLENDOSEN
n
6
5
4
3
2
1
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
mg
x̄ + 2s
(252,7)
x̄ - s
(559,7)
x̄ = 866,7
x̄ + s
(1173,6)
x̄ + 2s
(1480,6)

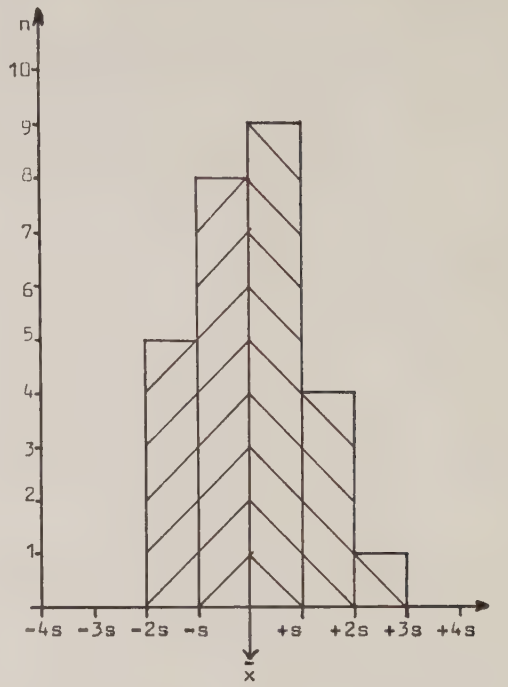
Abb. 5


NEUROLEPTISCHE SCHWELLENDOSEN
Abb. 6
mg/die
1800
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
Fall 1 2 3 4 5 6 7 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 24 26 27 28 29 30

STATISTISCHE VERTEILUNG DER NEUROLEPTISCHEN SCHWELLENDOSEN



Absolute Tagesdosen ($\bar{x}$ = 866,7 mg/die)



Gewichtsbezogene Dosen ($\bar{x}$ = 12,7 mg/kg)

Abb. 7

KOMPENSATION DER PLUSSYMPTOMATIK IN BEZUG ZUR NEUROLEPTISCHEN SCHWELLE (30 PROBANDEN)

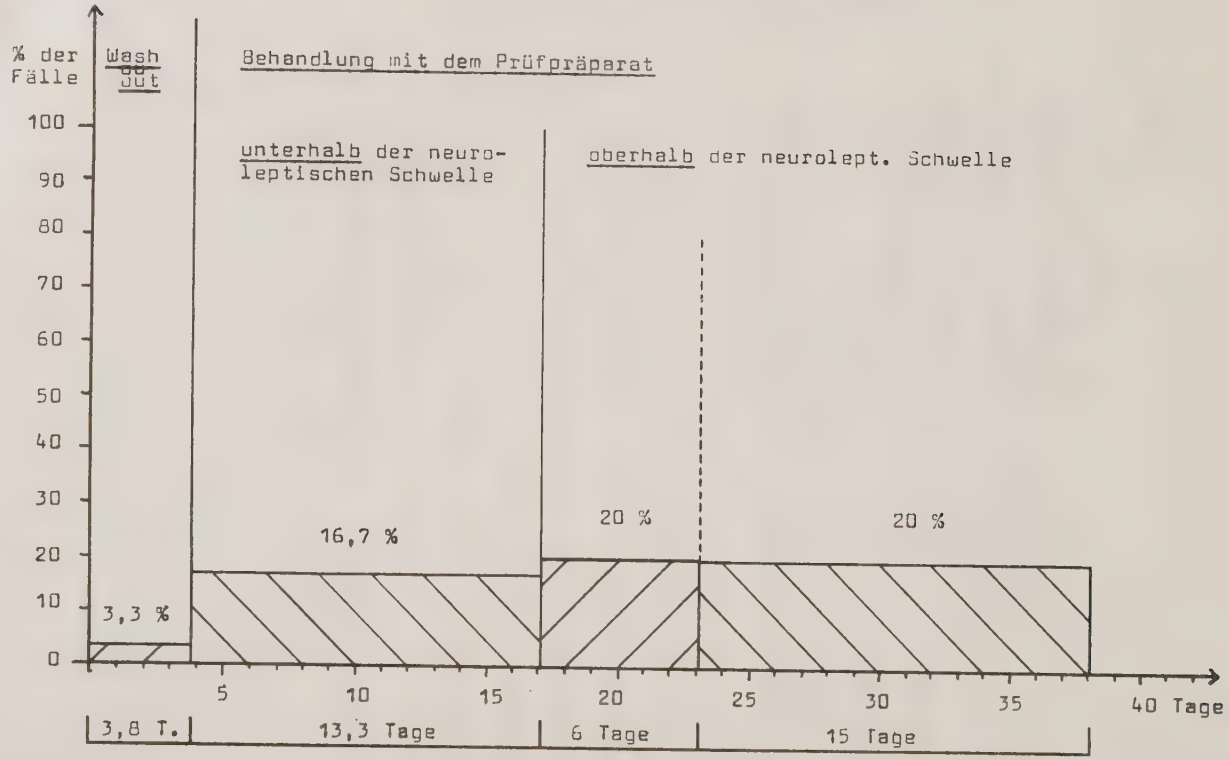


Abb. 8a

(ZUM VERGLEICH:) KOMPENSATION DER PLUSSYMPTOMATIK
BEI 328 SCHIZOPHRENEN (HAASE 1976)

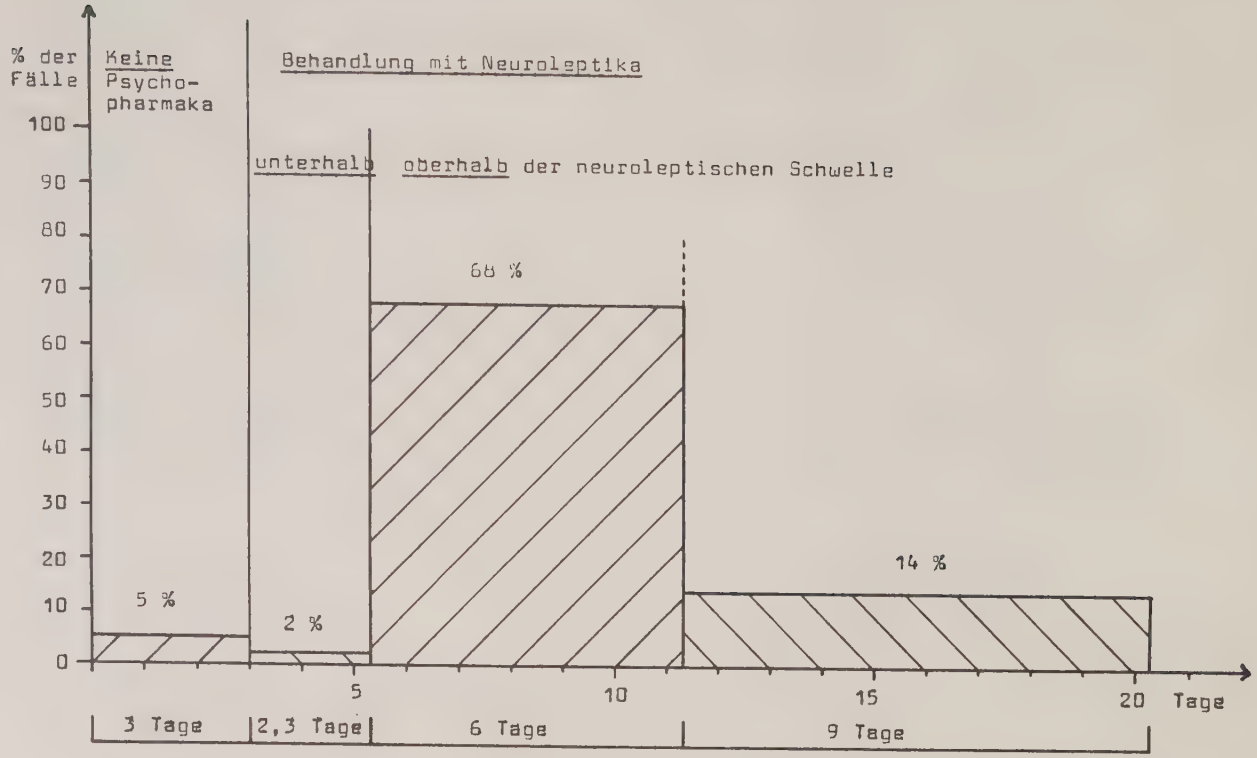


Abb. 8b

SCHRIFTPROBE

Name: B Marianne Stat.: 74 Fall-Nr: 5

Beobachter: Sr. G. Walz Med.:

Behandlungstag: LEERSCHRIFT Datum: 25.11.74 Zeit: 14 30

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

SCHRIFTPROBE

Name: B Marianne Stat.: 74 Fall-Nr: 5

Beobachter: W. Heft Med.: Ciba

Behandlungstag: 13 Datum: 8.1.75 Zeit: 15⁰⁰4

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Dosis: 3 x 300 mg
GHV 1

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Name: B. ... Marianne ... Stat.: A4 ... Fall-Nr.: 5 ...

Beobachter: Schw. Waltraud ... Med.: Ciba ...

Behandlungstag: 17 ... Datum 12.1.75 ... Zeit 14^30 ...

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne

Pause ab: **Dosis: 350 - 350 - 400 mg**

GHT 2

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Name: B. ... Marianne ... Stat.: H4 ... Fall-Nr.: 5 ...

Beobachter: Sr. Agathe ... Med.: Tofranil ...

Behandlungstag: ... Datum 8.2.75 ... Zeit 14^30 ...

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne

Pause ab: **Dosis: 14 mg (am 4. 2. 75)**

GHT 3

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus,

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus

SCHRIFTPROBE

Name: ... Maria ... Stat.: A4 ... Fall-Nr: 15

Beobachter: Fr. Apfe ... Med.: ...

Behandlungstag: LEERSCHRIFT ... Datum 8.2.75 ... Zeit 14 30

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

SCHRIFTPROBE

Name: 17 Maria ... Stat.: A4 ... Fall-Nr: 15

Beobachter: Sr. C. Bäte ... Med.: Ciba

Behandlungstag: 23 ... Datum 3 3 75 ... Zeit 14 30

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Dosis: 450 - 450 - 500 mg
CHV 2

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

SCHRIFTPROBE

Name: R Helene Stat.: PA Fall-Nr: 22

Beobachter: Sr. B. Werle Med.:

Behandlungstag: LEERSCHRIFT Datum: 24.4.75 Zeit: 1415

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

SCHRIFTPROBE

Name: R Helene Stat.: PA Fall-Nr: 22

Beobachter: W. Heft Med.: Ciba

Behandlungstag: 39 Datum: 3.6.75 Zeit: 1400

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Dosis: 400 - 400 - 450 mg
GHV 3

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

SCHRIFTPROBE

Name: F Gerlinde Stat.: 174 Fall-Nr.: 28

Beobachter: Dr. W. Kulik Med.: [illegible]

Behandlungstag: LEERSCHRIFT Datum 10.6.75 Zeit 14 30

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

SCHRIFTPROBE

Name: F Gerlinde Stat.: 174 Fall-Nr.: 28

Beobachter: W. Hell Med.: Ciba

Behandlungstag: 21 Datum 1.7.75 Zeit 14 [illegible]

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Dosis: 400 - 450 - 450 mg
CHV 1

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen.
die Bäume schlagen aus
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

SCHRIFTPROBE

Name: F Gerlinde Stat.: 44 Fall-Nr: 28

Beobachter: Schw. B. Werle Med.: Ciba

Behandlungstag: 24 Datum 4.7.75 Zeit 15 10

Schreiben Sie bitte folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Dosis: 450 - 500 - 500 mg
CHV 2

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat.
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat.
mit Sorgen zu Haus

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat,
mit Sorgen zu Haus.

SCHRIFTPROBE

Fall-Nr.: 28

Datum: 20. 7. 75

Station: 44

Name: F Gerlinde Zeit: 14 30

Dosis: 3 x 600 mg Ciba Behandlungstag: 40

CHV 3

Beobachter: Sr. A. mg v. Kob

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus.

Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus
Der Mai ist gekommen
die Bäume schlagen aus
da bleibe wer Lust hat
mit Sorgen zu Haus

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. H.-J. Haase für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation danken ebenso wie für die Erlaubnis, die Untersuchungen an der von ihm geleiteten Pfalzklinik Landeck durchführen zu dürfen.
Sein unermüdliches Interesse an den auftauchenden Problemen und seine wertvollen Ratschläge haben mir die Lösung der Aufgabe erleichtert.
Auch der freundlichen und geduldigen Unterstützung des Pflegepersonals der Station A 4 gilt mein aufrichtiger Dank.

LEBENSLAUF

Am 26. Juni 1947 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Heinrich und Elisabeth Limbacher, geb. Koelsch in Kaiserslautern geboren.
Die Volksschule besuchte ich ab Ostern 1954 in Kaiserslautern, danach in Darmstadt. Ab 1958 war ich Schüler eines neusprachlichen Gymnasiums in Darmstadt, ab 1963 des Staatl. Gymnasiums für Jungen in Wesel. Das Schuljahr 1964/65 verbrachte ich als Austauschschüler in den USA. Danach setzte ich meine Gymnasialzeit in Wesel und zuletzt wieder in Darmstadt fort. An der dortigen Georg-Büchner-Schule erhielt ich am 4. 11. 1966 das Zeugnis der Reife.
Im WS 1966/67 begann ich das Studium der Medizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/M., wo ich am 27. 9. 1967 die naturwissenschaftliche und am 24. 3. 1969 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Ich setzte mein Studium ab dem SS 1969 an der Universität des Saarlandes in Homburg und ab dem WS 1970/71 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz fort. Am 4. 7. 1972 habe ich dort die ärztliche Prüfung bestanden.
Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der Universitätsklinik Mainz bzw. am St. Johannis-Krankenhaus Landstuhl erhielt ich am 31. 8. 1973 meine Approbation als Arzt. Seit dem 1. 4. 1974 bin ich als Vertragsarzt an der Pfalzklinik Landeck in Klingenmünster tätig. Durch die Bezirksärztekammer Pfalz erhielt ich am 1. 4. 1978 meine Anerkennung als Arzt für Neurologie und Psychiatrie.
Seit dem 25. 4. 1975 bin ich mit meiner Ehefrau Gabriele, geb. Geib verheiratet. Ich lebe mit meiner Familie in Landau.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353